

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

14.07.00

4
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 7月23日

出 願 番 号

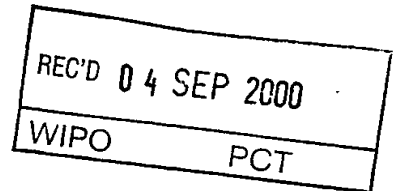
Application Number:

平成11年特許願第209292号

出 願 人

Applicant (s):

萬有製薬株式会社



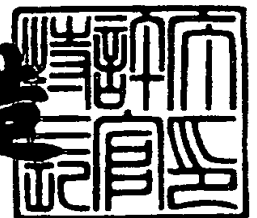
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



2000年 8月18日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2000-3064502

【書類名】 特許願
 【整理番号】 9911
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 C07D211/08
 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 相良 由布

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 内山 みなほ

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 納谷 朗

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 木村 敏史

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 沼澤 智成

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 藤川 徹

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 大嶽 憲一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 野口 和志

【特許出願人】

【識別番号】 000005072

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号

【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社

【代表者】 長坂 健二郎

【電話番号】 03(3493)7505

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013077

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

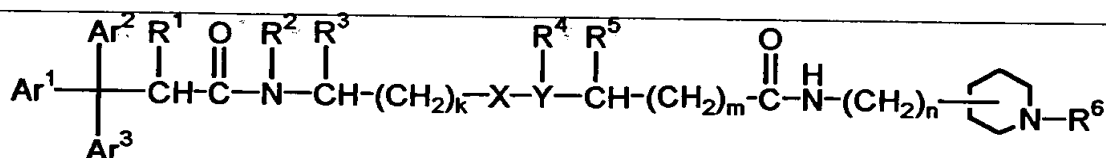
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規アミド誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 [I]

【化 1】



[I]

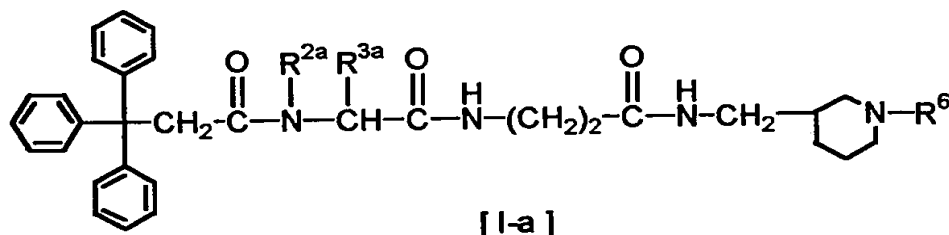
【式中、 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； k は0又は1を意味し； m 及び n は、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し； R^1 は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくはブテニレン基であって、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び R^7 で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^6 は水素原子、

炭素数 1 ないし 10 のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^7 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；X はカルボニル基又はメチレン基を意味し；Y は窒素原子又はメチン基を意味する] で表される化合物又はその塩。

【請求項 2】 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 がともに無置換のフェニル基であり、 n が 1 であり、 R^1 が水素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 一般式 [I-a]

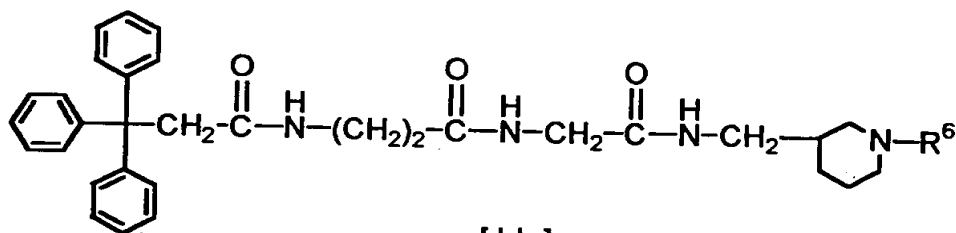
【化 2】



[式中、 R^{2a} 及び R^{3a} は、それぞれ独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^6 は水素原子、炭素数 1 ないし 10 のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味する] で表される化合物である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】 一般式 [I-b]

【化 3】

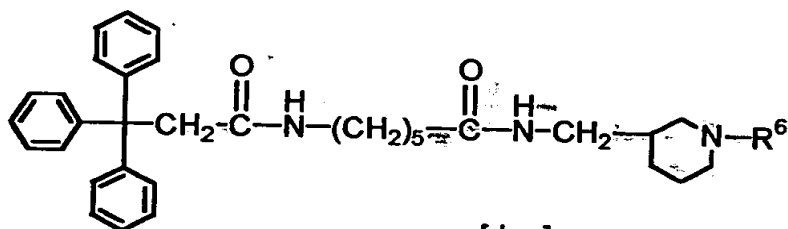


【1-b】

【式中、 R^6 は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味する】で表される化合物である請求項2記載の化合物。

【請求項5】一般式【I-c】

【化 4】

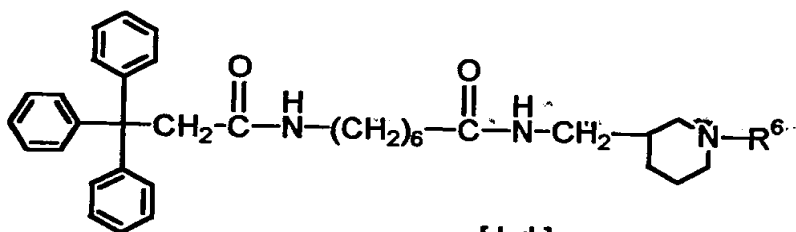


【1-c】

【式中、 R^6 は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味する】で表される化合物である請求項2記載の化合物。

【請求項6】一般式【I-d】

【化 5】



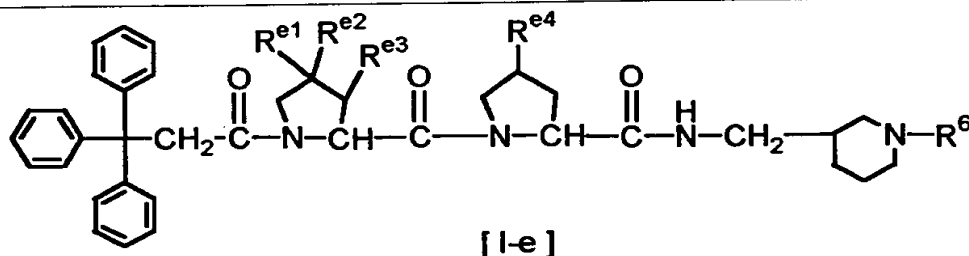
【1-d】

【式中、 R^6 は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基

、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味する] で表される化合物である請求項2記載の化合物。

【請求項7】 一般式 [I-e]

【化6】



〔式中、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 及び R^{e4} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基若しくは $-R^7$ で表される基を意味するか、又は R^{e1} 及び R^{e2} が一緒になってオキソ基を意味し； R^6 は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^7 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する〕で表される化合物である請求項2記載の化合物。

【請求項8】 R^6 が炭素数1ないし10のアルキル基又はシクロアルキル低級アルキル基である請求項2、3、4、5、6又は7記載の化合物。

【請求項9】 R^6 が炭素数5ないし10のアルキル基である請求項8記載の化合物。

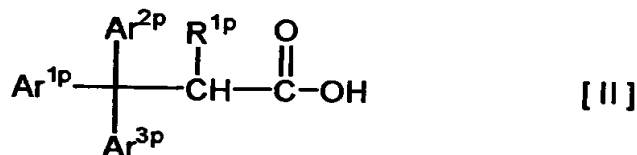
【請求項10】 R^6 がペンチル基、2-メチルブチル基、ヘキシル基、2-

メチルペンチル基、ヘプチル基、オクチル基又はデシル基である請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】 R^6 がシクロヘキシルメチル基である請求項 8 記載の化合物

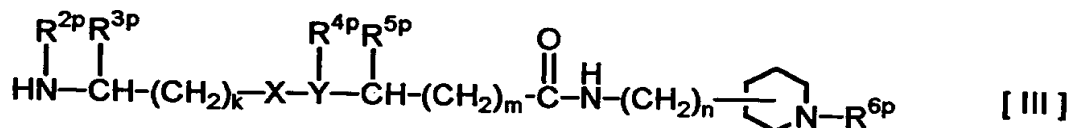
【請求項 12】 一般式 [I I]

【化 7】



〔式中、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 及び Ar^{3p} は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； R^{1p} は水素原子、又はジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する〕で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体と、一般式 [I I I]

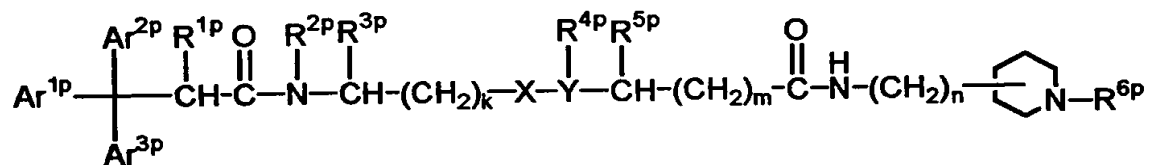
【化 8】



〔式中、 k は 0 又は 1 を意味し； m 及び n は、それぞれ独立して、0、1 又は 2 を意味し； R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 及び R^{5p} は、それぞれ独立して、水素原子、若しくはジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^{2p} 及び R^{3p} 、若しくは R^{4p} 及び R^{5p} が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくはブテニレン基であって

、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び R^{7p} で表される基並びに保護されていてもよい、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^{6p} はイミノ基の保護基、炭素数 1 ないし 10 のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^{7p} はジ低級アルキルカルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； X はカルボニル基又はメチレン基を意味し； Y は窒素原子又はメチン基を意味する] で表される化合物又はその塩とを反応させ、一般式 [I V]

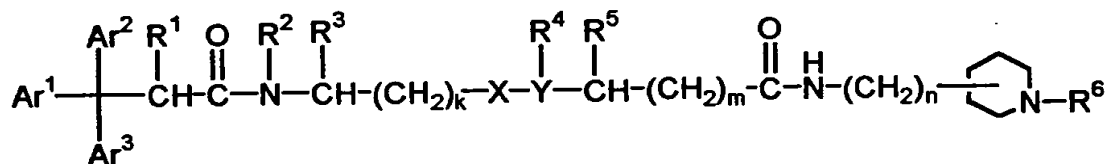
【化 9】



[IV]

【式中、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^{6p} 、X 及び Y は前記の意味を有する】で表される化合物又はその塩とし、必要に応じ保護基を除去することを特徴とする、一般式 [I]

【化 10】



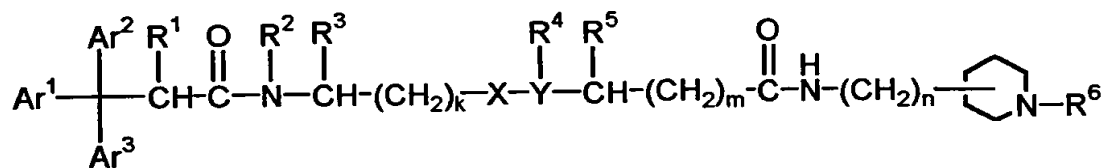
[I]

【式中、 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基

、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； R^1 は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくはブテニレン基であって、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミツ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び $-R^7$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^6 は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^7 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； k 、 m 、 n 、 X 及び Y は前記の意味を有する]で表される化合物又はその塩の製造法。

【請求項13】一般式 [I]

【化 11】



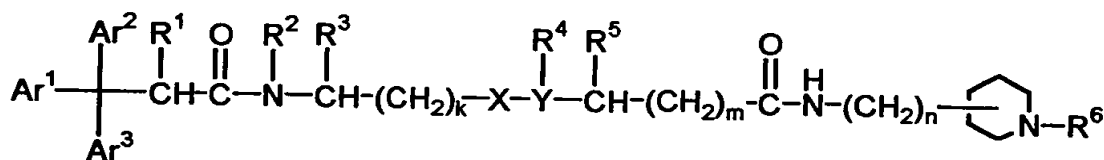
【11】

〔式中、 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； k は0又は1を意味し； m 及び n は、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し； R^1 は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくはブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び $-\text{R}^7$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^6 は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^7 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダ

ゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；Xはカルボニル基又はメチレン基を意味し；Yは窒素原子又はメチン基を意味する]で表される化合物又はその塩を有効成分とするムスカリンM₃受容体が関与する疾患の処置剤。

【請求項14】一般式【I】

【化12】



【I】

〔式中、Ar¹、Ar²及びAr³は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し；kは0又は1を意味し；m及びnは、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し；R¹は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R²、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又はR²及びR³、若しくはR⁴及びR⁵が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくはブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び-R⁷で表される基から

なる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^6 は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^7 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；Xはカルボニル基又はメチレン基を意味し；Yは窒素原子又はメチン基を意味する]で表される化合物又はその塩を有効成分とする、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、肺気腫、鼻炎；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化管の痙攣若しくは運動機能亢進、憩室炎、消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛；神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣若しくは慢性膀胱炎における尿失禁、尿意切迫感若しくは頻尿、又は乗り物酔いの処置剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規アミド誘導体、その製造方法、それを含む医薬及びその医薬としての使用、特に各種の呼吸器系疾患、泌尿器系疾患又は消化器系疾患の処置のための使用に関する。

【0002】

【従来の技術】

ムスカリン受容体への拮抗は気管支拡張、胃腸運動抑制、酸分泌抑制、口渇、散瞳、膀胱収縮抑制、発汗減少、頻脈等の作用を引き起こすことが古くから知られている [Basic and Clinical Pharmacology 4th Ed., (APPLETON & LANGE) PP83-PP92, (1989) 及び Drug News & Perspective, 5 (6), PP345-PP352 (1992) 等参照]。

近年、ムスカリン受容体には少なくとも3種のサブタイプが存在し、 M_1 受容体は主に脳に、 M_2 受容体は心臓等に、そして M_3 受容体は平滑筋や腺組織に存在

することが明らかとなった。しかしながら、現在までに数多く知られている既存のムスカリン受容体に拮抗作用を有する化合物はいずれもこれら3種のサブタイプに対して非選択的に拮抗してしまう。そのため例えば、呼吸器系疾患の治療剤又は予防剤として用いようとする場合、口渇、悪心、散瞳等の副作用に加えて、特にM₁受容体に起因する痴呆等の中枢神経系及びM₂受容体に起因する心悸亢進等の心臓に関わる重篤な副作用が問題となり、その改善が強く求められている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、高選択的ムスカリンM₃受容体拮抗作用を有し、副作用が少なく安全で有効な、ムスカリンM₃受容体が関与する疾患の処置剤を提供することである。

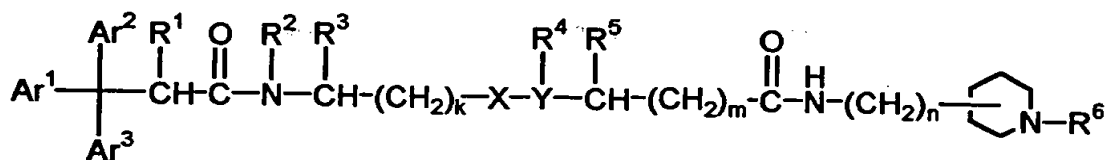
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、一般式【I】

【0005】

【化13】



【I】

【式中、Ar¹、Ar²及びAr³は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し；kは0又は1を意味し；m及びnは、それぞれ独立して、0、1又は2を意味し；R¹は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；R²、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキル

カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくはブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、(イミノ低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び $-R^7$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^6 は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^7 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し；Xはカルボニル基又はメチレン基を意味し；Yは窒素原子又はメチン基を意味する]で表される化合物が高選択的ムスカリン M_3 受容体拮抗作用を示すことから、副作用が少なく安全であり、ムスカリン M_3 受容体が関与する各種の疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、肺気腫及び鼻炎等の呼吸器系疾患；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化管の痙攣又は運動機能亢進、憩室炎及び消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛等の消化器疾患；神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣若しくは慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁、尿意切迫感及び頻尿等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患；及び乗り物酔い等の処置のために極めて有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0006】

本発明は、一般式[I]で表される化合物又はその塩並びにそれらの製造法及び用途に関する。

以下に、本明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

「低級アルキル基」とは、炭素数 1 ないし 6 の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

「低級アルケニル基」とは、炭素数 2 ないし 6 の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、4-ペンテニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、炭素数 1 ないし 6 の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基にモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基にジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基にモノ置換されたアミノ

基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基にジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「イミノ低級アルキル基」とは、イミノ基にモノ置換された前記低級アルキル基を意味し、例えばホルムイミドイル基、アセトイミドイル基、プロパンイミドイル基、ブタンイミドイル基、ペンタンイミドイル基、ヘキサンイミドイル基等が挙げられる。

「(イミノ低級アルキル)アミノ基」とは、前記イミノ低級アルキル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばホルムイミドイルアミノ基、アセトイミドイルアミノ基、プロパンイミドイルアミノ基、ブタンイミドイルアミノ基、ペンタンイミドイルアミノ基、ヘキサンイミドイルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルカノイル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルカノイル基を意味し、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

「低級アルカノイルオキシ基」とは、前記低級アルカノイル基を有するアルカノイルオキシ基を意味し、例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルカノイルアミノ基」とは、前記低級アルカノイル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

「(低級アルキルカルバモイル)アミノ基」とは、前記低級アルキルカルバモイル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(メチルカルバモイル)アミ

ノ基、(エチルカルバモイル)アミノ基、(プロピルカルバモイル)アミノ基、(イソプロピルカルバモイル)アミノ基、(ブチルカルバモイル)アミノ基、(sec-ブチルカルバモイル)アミノ基、(tert-ブチルカルバモイル)アミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」とは、前記低級アルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記低級アルキルスルホニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、前記低級アルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニルアミノ基」とは、前記低級アルコキシカルボニル基にモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「炭素数1ないし10のアルキル基」とは、炭素数1ないし10の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、前記低級アルキル基として例示した基に加え、例えば2-メチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。

「シクロアルキル基」とは、炭素数3ないし10のシクロアルキル基、すなわ

ち、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基を意味する。

「シクロアルキル低級アルキル基」とは、前記シクロアルキル基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等が挙げられる。

「シクロアルケニル基」とは、炭素数3ないし10のシクロアルケニル基を意味し、例えばシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基、シクロノネニル基、シクロデセニル基等が挙げられる。

「シクロアルケニル低級アルキル基」とは、前記シクロアルケニル基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばシクロプロペニルメチル基、シクロブテニルメチル基、シクロペンテニルメチル基、シクロヘキセニルメチル基、シクロヘプテニルメチル基、シクロオクテニルメチル基、シクロノネニルメチル基、シクロデセニルメチル基等が挙げられる。

「アラルキル基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基又はアントリル基等のアリール基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が挙げられる。

一般式 [I] で表される化合物の「塩」とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えば塩基性窒素原子における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

「処置剤」とは、各種疾患に対して治療及び／又は予防の目的で供せられる薬

剤を意味する。

本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。

【0007】

前記一般式〔I〕で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式〔I〕において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。

「ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基」とは、無置換のフェニル基又は置換可能な任意の位置に置換基を有するフェニル基を意味し、該置換基はハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が好適である。

該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

該置換基の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル

基、エチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基としては、ハロゲン原子等が好適である。

Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 としては、ともに無置換のフェニル基が好適である。

R^1 は水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

「水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基としては、水酸基、アミノ基、カルバモイル基等が好適である。

R^1 の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

したがって、 R^1 としては、例えば水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、メチルカルバモイルメチル基、2-メチルカルバモイルエチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、2-ジメチルカルバモイルエチル基、4-イミダゾリルメチル基、2-(4-イミダゾリル)エチル基等が挙げられ、中でも水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル

基、2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基等が好適であり、特に水素原子等が好ましい。

R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、若しくは水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくはブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、(イミノ低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び R^7 で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味する。

「水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基としては、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、イミダゾリル基等が好適である。

R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基

、プロピル基等が好適である。

したがって、 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 の置換基を有していてもよい低級アルキル基としては、前記 R^1 の置換基を有していてもよい低級アルキル基として例示した基と同様の基を挙げることができ、中でもメチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、4-イミダゾリルメチル基等が好適であり、特にメチル基、4-イミダゾリルメチル基等が好ましい。

「トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくはブテニレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、(イミノ低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び $-R^7$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基」とは、無置換のトリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくはブテニレン基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有するトリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくはブテニレン基を意味し、該置換基はオキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、(イミノ低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び $-R^7$ で表される基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、tert-ブトキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルカノイルオキシ基としては、例えばアセトキシ基、プロピ

オニルオキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

該置換基の（イミノ低級アルキル）アミノ基としては、例えばホルムイミドイルアミノ基、アセトイミドイルアミノ基、プロパンイミドイルアミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルカノイルアミノ基としては、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシカルボニルアミノ基としては、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基等が好適である。

該置換基の（低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（メチルカルバモイル）アミノ基、（エチルカルバモイル）アミノ基、（プロピルカルバモイル）アミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルスルホニルアミノ基としては、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

R^7 は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

「水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びイミダゾリル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が好適である。

該置換基としては、水酸基、アミノ基、カルバモイル基等が好適である。

R^7 の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

したがって、 R^7 としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、メチルカルバモイルメチル基、2-メチルカルバモイルエチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、2-ジメチルカルバモイルエチル基、メトキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、4-イミダゾリルメチル基、2-(4-イミダゾリル)エチル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、カルバモイルメチル基等が好適である。

当該トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基又はブテニレン基の置換基としては、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基等が好適であり、特に水酸基、アミノ基等が好ましい。

当該トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基又はブテニレン基と

しては、トリメチレン基がより好適である。

したがって、 R^2 及び R^3 、又は R^4 及び R^5 が、それぞれ一緒になって意味するトリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基又はブテニレン基であって、前記置換基を有していてもよい基としては、無置換のトリメチレン基、置換基として水酸基又はアミノ基を有するトリメチレン基等が特に好適である。

~~R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の好ましい態様としては、例えば R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5~~
が同時に水素原子であるときか； R^2 及び R^3 のいずれか一方が水素原子であり、他方が水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基であり、かつ R^4 及び R^5 が同時に水素原子であるときか； R^2 及び R^3 、又は R^4 及び R^5 が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基であって、オキシ基、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダゾリル基及び $-R^7$ （ここにおいて、 R^7 は前記の意味を有する）で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基であるとき等が挙げられる。

R^6 は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味する。

該炭素数1ないし10のアルキル基としては、特に炭素数5ないし10のアルキル基が好適であり、そのようなアルキル基としては、例えばペンチル基、2-メチルブチル基、ヘキシル基、2-メチルペンチル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基等が挙げられる。

該低級アルケニル基としては、例えば2-プロペニル基、3-ブテニル基等が好適である。

該シクロアルキル基としては、例えばシクロヘキシル基等が好適である。

該シクロアルキル低級アルキル基としては、例えばシクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等が好適であり、特にシクロヘキシルメチル基等が好ましい。

該シクロアルケニル低級アルキル基としては、例えばシクロヘプテニル基、シクロノネニル基等が好適である。

該アラルキル基としては、例えばベンジル基等が好適である。

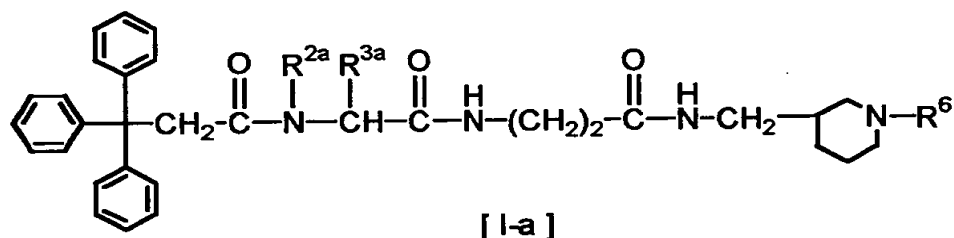
R^6 としては、例えば炭素数1ないし10のアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基等が好適である。

【0008】

したがって、一般式 [I] で表される化合物中、例えば、一般式 [I-a]

【0009】

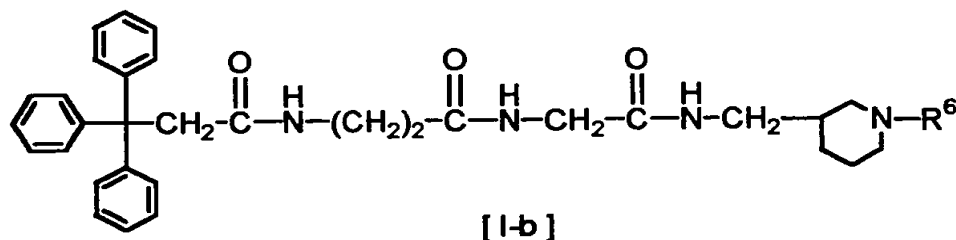
【化14】



[式中、 R^{2a} 及び R^{3a} は、それぞれ独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； R^6 は前記の意味を有する] で表される化合物、一般式 [I-b]

【0010】

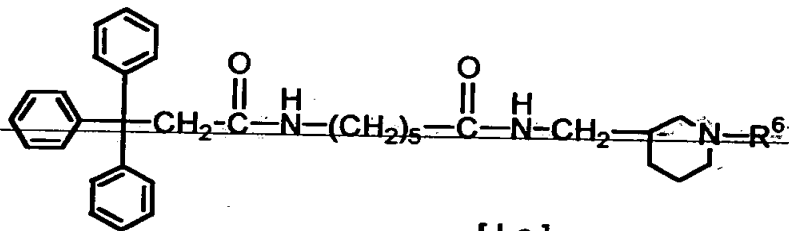
【化15】



〔式中、 R^6 は前記の意味を有する〕で表される化合物、一般式〔I-c〕

【0011】

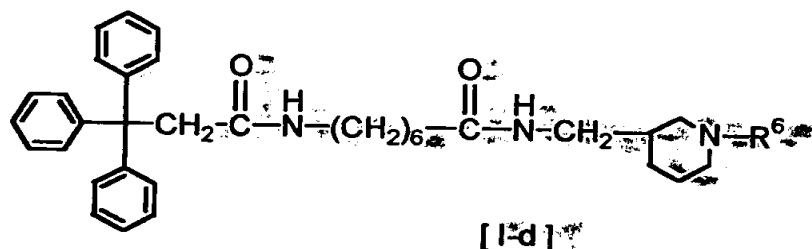
〔化16〕



〔式中、 R^6 は前記の意味を有する〕で表される化合物、一般式〔I-d〕

【0012】

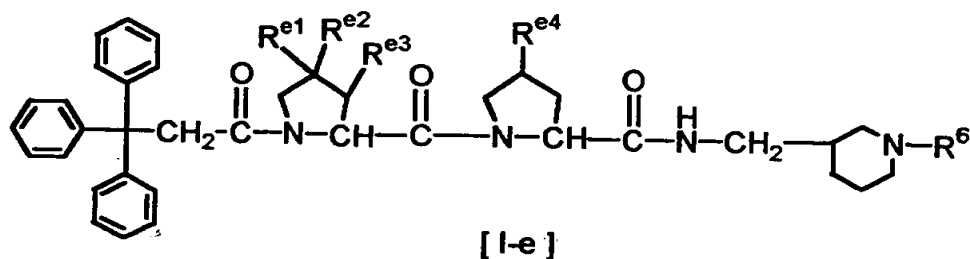
〔化17〕



〔式中、 R^6 は前記の意味を有する〕で表される化合物又は一般式〔I-e〕

【0013】

〔化18〕



〔式中、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 及び R^{e4} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、低級アルコキ

シカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、イミダソリル基若しくは $-R^7$ で表される基を意味するか、又は R^{e1} 及び R^{e2} が一緒になってオキソ基を意味し； R^6 及び R^7 は前記の意味を有する]で表される化合物等が好適である。

【0014】

一般式 [I-a] で表される化合物中、 R^{2a} が水素原子であり、かつ R^{3a} が水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基又は4-イミダソリルメチル基等、より好ましくは水素原子又は4-イミダソリルメチル基等である化合物か、又は R^{2a} がメチル基であり、かつ R^{3a} が水素原子である化合物等が好適である。

一般式 [I-e] で表される化合物中、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 及び R^{e4} が、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、tert-ブトキシ基、アセトキシ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等である化合物か、又は R^{e1} 及び R^{e2} でオキソ基を形成し、かつ R^{e3} 及び R^{e4} が同時に水素原子である化合物等が好適であり、中でも R^{e1} が水酸基又はアミノ基であり、かつ R^{e2} 、 R^{e3} 及び R^{e4} が同時に水素原子である化合物か、 R^{e1} 及び R^{e3} が同時に水酸基であり、かつ R^{e2} 及び R^{e4} が同時に水素原子である化合物か、又は R^{e1} 及び R^{e2} が同時に水酸基であり、かつ R^{e3} 及び R^{e4} が同時に水素原子である化合物等がより好ましい。

【0015】

次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

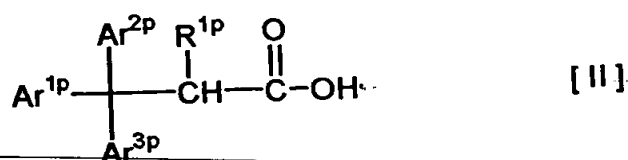
本発明化合物は、例えば下記の製造法又は実施例に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明化合物の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

製造法 1

一般式 [II]

【0016】

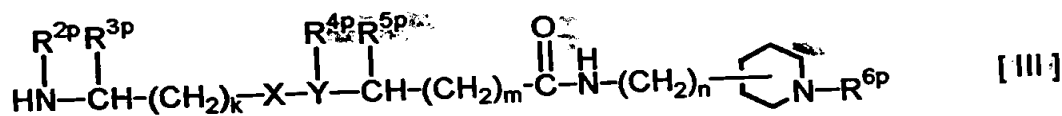
【化19】



〔式中、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 及び Ar^{3p} は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基及びジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいフェニル基を意味し； R^{1p} は水素原子、又はジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する〕で表されるカルボシ酸又はその塩若しくは反応性誘導体と、一般式〔III〕

【0017】

【化20】

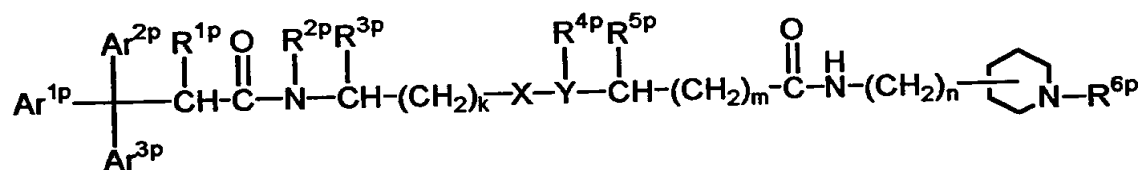


〔式中、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 及び R^{5p} は、それぞれ独立して、水素原子、若しくはジ低級アルキルカルバモイル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^{2p} 及び R^{3p} 、若しくは R^{4p} 及び R^{5p} が一緒になって、それぞれ独立して、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくはブテニレン基であって、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び R^{7p} で表される基並びに保護されていてもよい、オキソ基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、（イミノ低級アルキル）アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、低級アル

ルキルスルホニルアミノ基、グアニジノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し； R^{6p} はイミノ基の保護基、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； R^{7p} はジ低級アルキルカルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基並びに保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びイミダゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し； k 、 m 、 n 、 X 及び Y は前記の意味を有する]で表される化合物又はその塩とを反応させ、一般式 [I V]

【0018】

【化21】



[IV]

[式中、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^{6p} 、 X 及び Y は前記の意味を有する]で表される化合物又はその塩とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I] で表される化合物又はその塩を製造することができる。

【0019】

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないオキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基等が存在する場合、当該オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基は、適宜、オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

「オキシ基の保護基」としては、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

「水酸基の保護基」としては、例えばtert-ブチル基等のアルキル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチ

ルジフェニルシリル基等の置換シリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリフェニルメチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にtert-ブチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

「アミノ基又はイミノ基の保護基」としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリフェニルメチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばフタロイル基；例えばベンジリデン基、p-クロロベンジリデン基、o-ニトロベンジリデン基等のアラルキリデン基等が挙げられ、特にアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が好ましい。

一般式〔I I〕で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体と、一般式〔I I I〕で表される化合物又はその塩との反応は、通常、式〔I I I〕で表される化合物又はその塩1モルに対して、式〔I I〕で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体を1～5モル、好ましくは1～2モル用いて行われる。

式 [I I] で表されるカルボン酸の「塩」とは、カルボキシル基における塩基付加塩を意味し、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

式 [I I] で表されるカルボン酸の「反応性誘導体」としては、例えば混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。

また、上記反応において、式 [I I] で表されるカルボン酸又はその塩を用いる場合には、例えばN, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィン等、好ましくは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

当該縮合剤の使用量は厳密に制限されるものではないが、通常、式 [I I] のカルボン酸又はその塩 1 モルに対して 1 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 2 モルの範囲内とすることができる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等、又はそれら溶媒の混合物が挙げられ、中でもジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジオキサン等が好ましい。

反応温度は、通常、-70℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは-20℃~100℃である。

反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは10分間~24時間である。

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うことができる。

当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の脂肪族3級アミン；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、キノリン等の芳香族アミン等が挙げられ、中でもトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が好ましい。

当該塩基の使用量は、式〔I I〕で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体1モルに対して1～5モル、好ましくは1～2モルの範囲内とすることができる。

式〔I I〕のカルボン酸の混合酸無水物は、式〔I I〕のカルボン酸を常法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル；アセチルクロリド、ピバロイルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。

式〔I I〕のカルボン酸の活性エステルは、式〔I I〕のカルボン酸を常法に従って、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルホイトトリフェニルホスフィン等の縮合剤の存在下、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物；4-ニトロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、2, 4, 5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させ得ることができる。

式〔I I〕のカルボン酸の活性アミドは、式〔I I〕のカルボン酸を常法に従って、例えば1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 1'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)等と反応させることにより得ることができる。

反応終了後、通常の処理を行い、一般式〔I V〕で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式〔I V〕で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく必要に応じて、オキソ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基の保護基の除去反応を行うことにより、一般式〔I〕の化合物を製造することができる。

保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物〔I〕の安定性等により異なるが、それ自体公知の方法、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オ

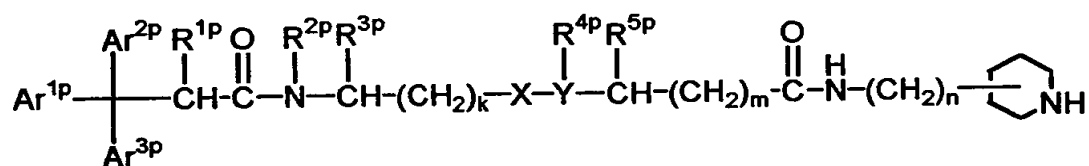
ーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981 年) 等に記載の方法又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば 0.01 モル～大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モル～大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

製造法 2

一般式 [V]

【0020】

【化 2 2】



【V】

〔式中、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 X 及び Y は前記の意味を有する〕で表される化合物又はその塩と、一般式 [V I]

【0021】

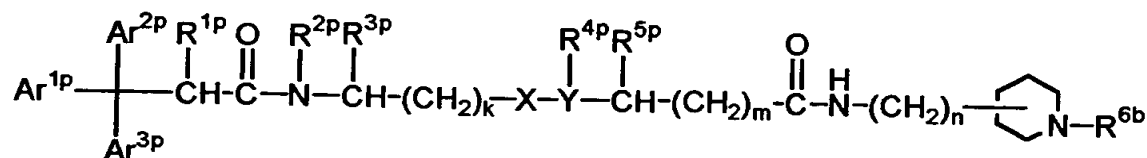
【化 2 3】



〔式中、 R^{6a} は炭素数 1 ないし 10 のアルキリデン基、低級アルケニリデン基、シクロアルキリデン基、シクロアルキル低級アルキリデン基、シクロアルケニル低級アルキリデン基又はアラルキリデン基を意味する〕で表される化合物とを、還元的条件下に反応させ、一般式 [IV-1]

【0022】

【化 2 4】

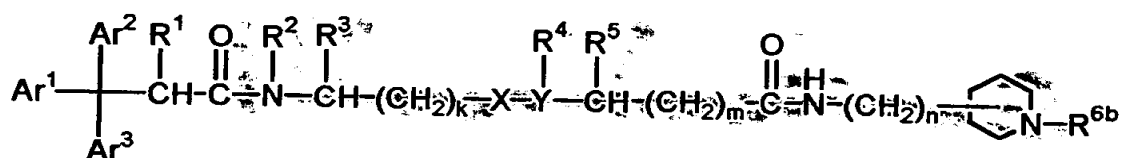


〔IV-1〕

〔式中、 R^{6b} は炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を意味し； Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 X 及び Y は前記の意味を有する〕で表される化合物又はその塩とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式〔I-1〕

〔0023〕

【化 2 5】



〔I-1〕

〔式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 k 、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{6b} 、 X 及び Y は前記の意味を有する〕で表される化合物又はその塩を製造することができる。

〔0024〕

製造法2は、一般式〔I〕で表される本発明化合物のうち、式中の R^6 が炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基である化合物、すなわち、一般式〔I-1〕で表される化合物の製造法である。

R^{6a} の「炭素数1ないし10のアルキリデン基、低級アルケニリデン基、シクロアルキリデン基、シクロアルキル低級アルキリデン基、シクロアルケニル低級アルキリデン基又はアラルキリデン基」とは、それぞれ、上記の反応終了後に対応する「炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラ



ルキル基」となりうる基を意味する。

一般式〔V〕で表される化合物又はその塩と、一般式〔VI〕で表される化合物との還元的条件下の反応は、いわゆる、アミノ基の還元的アルキル化反応であり、通常、一般式〔V〕で表される化合物又はその塩 1 モルに対して、一般式〔VI〕で表される化合物を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～2 モル用いて、還元剤の存在下又は接触還元下、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

当該不活性溶媒としては、例えばメタノール又はエタノール等のアルコール類、例えばジエチルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン等のエーテル類、例えばベンゼン又はトルエン等の芳香族炭化水素、例えばジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、又はそれらの混合溶媒等が挙げられ、特にメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロエタン、又はトルエン等が好ましい。

還元剤の存在下に本反応を行う場合、当該還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の水素化金属錯体等が挙げられ、中でも水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等が好適である。

当該還元剤の使用量は、通常、一般式〔V〕で表される化合物又はその塩 1 モルに対して 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 モル～10 モルである。

反応温度は、通常、約-30℃～約200℃、好ましくは約0℃～100℃であり、反応時間は、通常、瞬時～7日間、好ましくは瞬時～24時間である。

接触還元下に本反応を行う場合、触媒としては、例えばパラジウム-炭素触媒又はラネーニッケル触媒等が挙げられる。

接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～2気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料の化合物〔V〕の重量 1 に対して、通常、1/100～1 倍量、好ましくは 1/100～1/10 倍量である。

反応温度は、通常、約-30℃～50℃、好ましくは約0℃～室温であり、反応時間は、通常、瞬時～7日間、好ましくは瞬時～24時間である。

本反応における還元法としては、上記水素化金属錯体を用いる還元法が好適である。

本反応は、シッフ塩基が形成されやすい弱酸性条件下で行うこともできる。そのためのpH調節用に使用しうる酸としては、例えばp-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸等が挙げられる。

なお、本工程においては、還元剤の存在下又は接触還元下に反応を行わず、一般式[V]で表される化合物又はその塩と、一般式[VI]で表される化合物とを反応させ、予めイミンを形成させた後、当該イミンを還元反応に付すことも可能である。

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないオキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基等が存在する場合、当該オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基は、適宜、オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

反応終了後、一般式[IV-1]で表される化合物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式[I-1]の化合物を製造することができる。

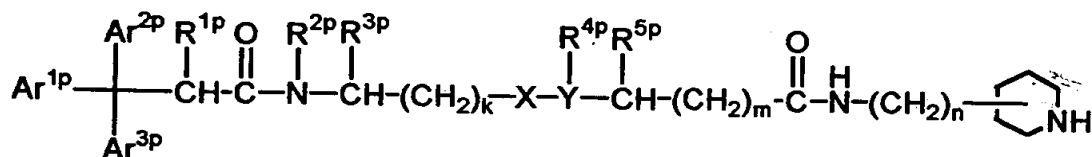
保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

製造法3

一般式[V]

【0025】

【化26】



[V]

〔式中、Ar^{1p}、Ar^{2p}、Ar^{3p}、k、m、n、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、X及びYは前記の意味を有する〕で表される化合物又はその塩と、一般式[VI]

【0026】

【化27】

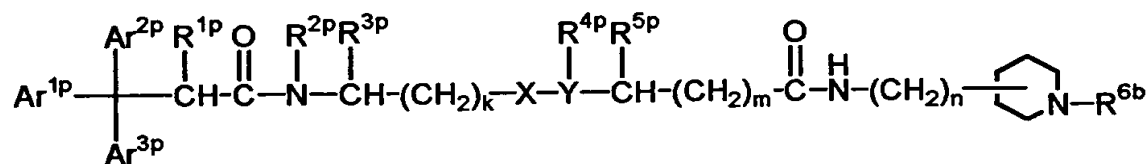
 $L-R^{6b}$

【VII】

【式中、Lは脱離基を意味し； R^{6b} は前記の意味を有する】で表される化合物とを反応させ、一般式【IV-1】

【0027】

【化28】

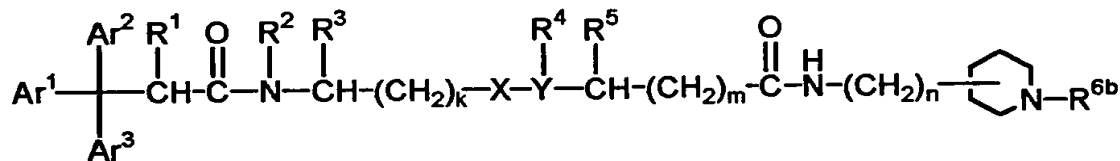


【IV-1】

【式中、 Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^{6b} 、X及びYは前記の意味を有する】で表される化合物又はその塩とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式【I-1】

【0028】

【化29】



【I-1】

【式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 k 、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{6b} 、X及びYは前記の意味を有する】で表される化合物又はその塩を製造することができる。

【0029】

製造法3は、前記製造法2と同じく、一般式【I-1】で表される化合物の製造法である。

Lで表される「脱離基」としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メチルスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基等が挙げら

れる。

一般式 [V] で表される化合物又はその塩と一般式 [VII] で表される化合物との反応は、通常、式 [V] で表される化合物又はその塩 1 モルに対して、式 [VII] で表される化合物を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～2 モル用いて、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

当該不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基及び／又は反応助剤の存在下に行うことができる。

当該塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N，N-ジメチルアニリン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン（DBN）等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特に炭酸カリウム、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンが好ましい。

当該塩基の使用量は、通常、式 [V] の化合物 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～3 モルとすることができる。

上記反応に使用しうる反応助剤としては、例えば、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物が挙げられ、特にヨウ化カリウムが好ましい。

当該反応助剤の使用量は、通常、式 [V] の化合物に対して、触媒量ないし過剰量、好ましくは触媒量ないし 1 当量とすることができる。

反応温度は、通常、約 0℃～反応に用いる溶媒の沸点まで、反応時間は、通常、10 分間～48 時間である。

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないオキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基等が存在する場合、当該オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基は、適宜、オキシ基、水酸基、アミノ基又はイミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

反応終了後、一般式 [IV-1] で表される化合物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I-1] の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用できる。

上記の方法により得られた一般式 [I] 又は [I-1] の化合物の単離・精製は、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせて行うことにより達成される。

一般式 [I] 又は [I-1] の化合物は、常法により医薬として許容されうる塩とすることができ、また逆に塩から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

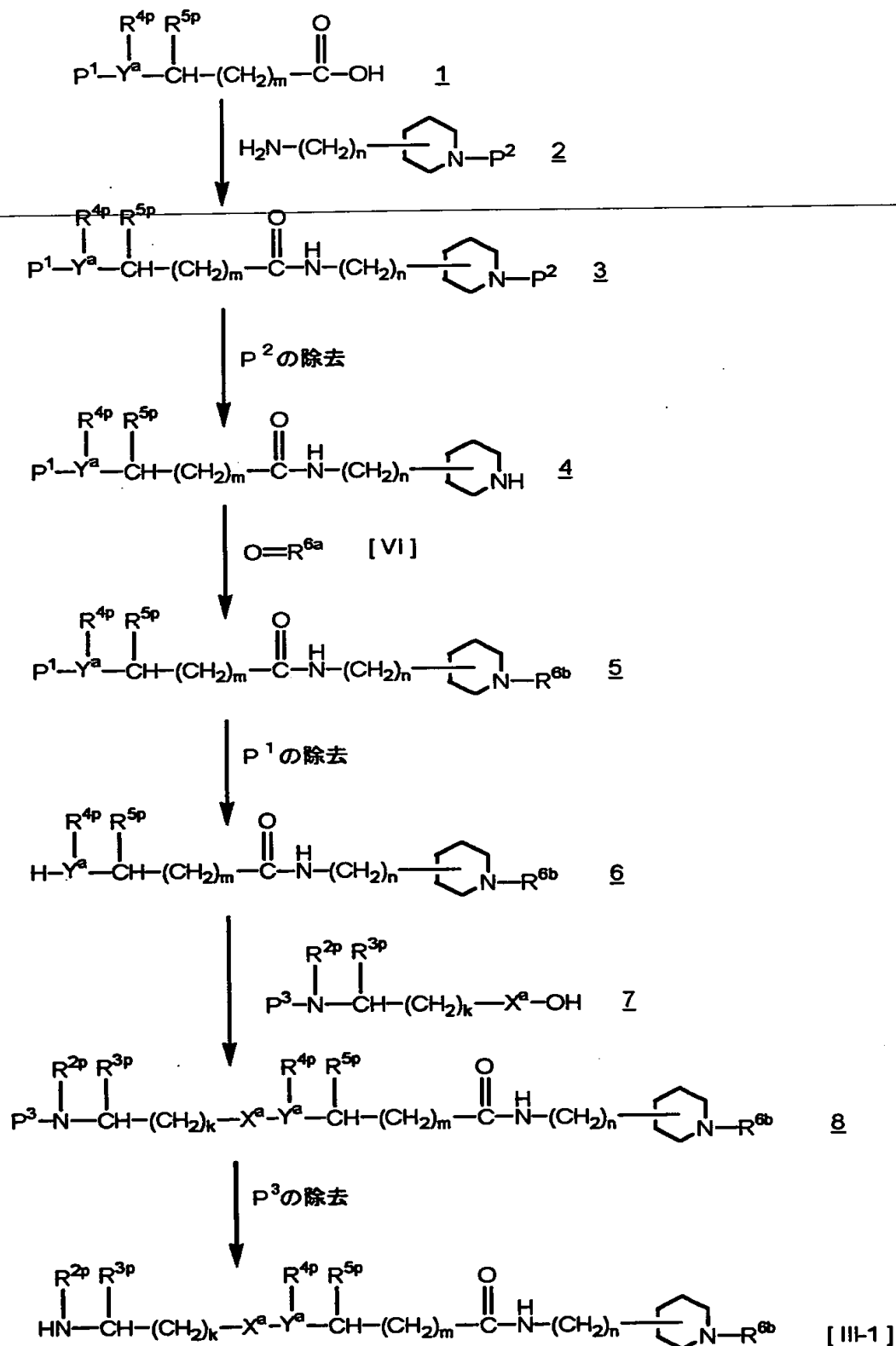
一般式 [II]、[III]、[V]、[VI] 又は [VII] で表される化合物は、例えば市販品を用いるか、文献記載の方法 [エム・ボダンスキー (M. Bodansky) 及びエム・エイ・オンデッティ (M. A. Ondetti) 著、ペプチド・シンセシス、インターサイエンス、ニューヨーク (Peptide Synthesis, New York)、1966 年；エフ・エム・フィン (F. M. Finn) 及びケイ・ホフマン (K. Hofmann) 著、ザ・プロテインズ (The proteins)、第 2 巻；エイチ・ネンラス (H. Nenrath) 及びアール・エル・ヒル (R. L. Hill) 編集、アカデミック・プレス・インコーポレイテッド、ニューヨーク (Academic Press Inc., New York)、1976 年；泉屋信夫他著、ペプチド合成、丸善 (株)、1975 年等参照] 又はこれらの方法に準ずる方法、あるいは

以下の方法又は参考例に記載する方法等により製造することができる。

製造法 A

【 0 0 3 0 】

【化 30】



〔式中、 P^1 及び P^3 はアミノ基又はイミノ基の保護基を意味し； P^2 はイミノ基

の保護基を意味し； X^a はカルボニル基を意味し； Y^a は窒素原子を意味し； k 、 m 、 n 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^{5p} 、 R^{6a} 及び R^{6b} は前記の意味を有する]

【0031】

本製造法は一般式 [I I I-1] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 [I I I-1] で表される化合物は、一般式 1 で表される化合物に一般式 2 で表される化合物を作用させ一般式 3 で表される化合物とし、該化合物 3 の保護基 P^2 を除去した化合物 4 に一般式 [V I] で表される化合物を作用させ一般式 5 で表される化合物とし、次いで、該化合物 5 の保護基 P^1 を除去した化合物 6 に一般式 7 で表される化合物を作用させ一般式 8 で表される化合物とし、最後に該化合物 8 の保護基 P^3 を除去することにより製造することができる。

化合物 1 から化合物 3 を製造する工程及び化合物 1 から化合物 3 を製造する工程は、それぞれ、前記製造法 1 で一般式 [I I] で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体と一般式 [I I I] で表される化合物又はその塩とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

P^1 、 P^2 又は P^3 で表されるアミノ基又はイミノ基の保護基としては、前記製造法 1 に記載したアミノ基又はイミノ基の保護基を挙げることができる。

当該保護基を除去する工程は、それぞれ、前記製造法 1 に記載した文献記載の方法に従って行うことができる。

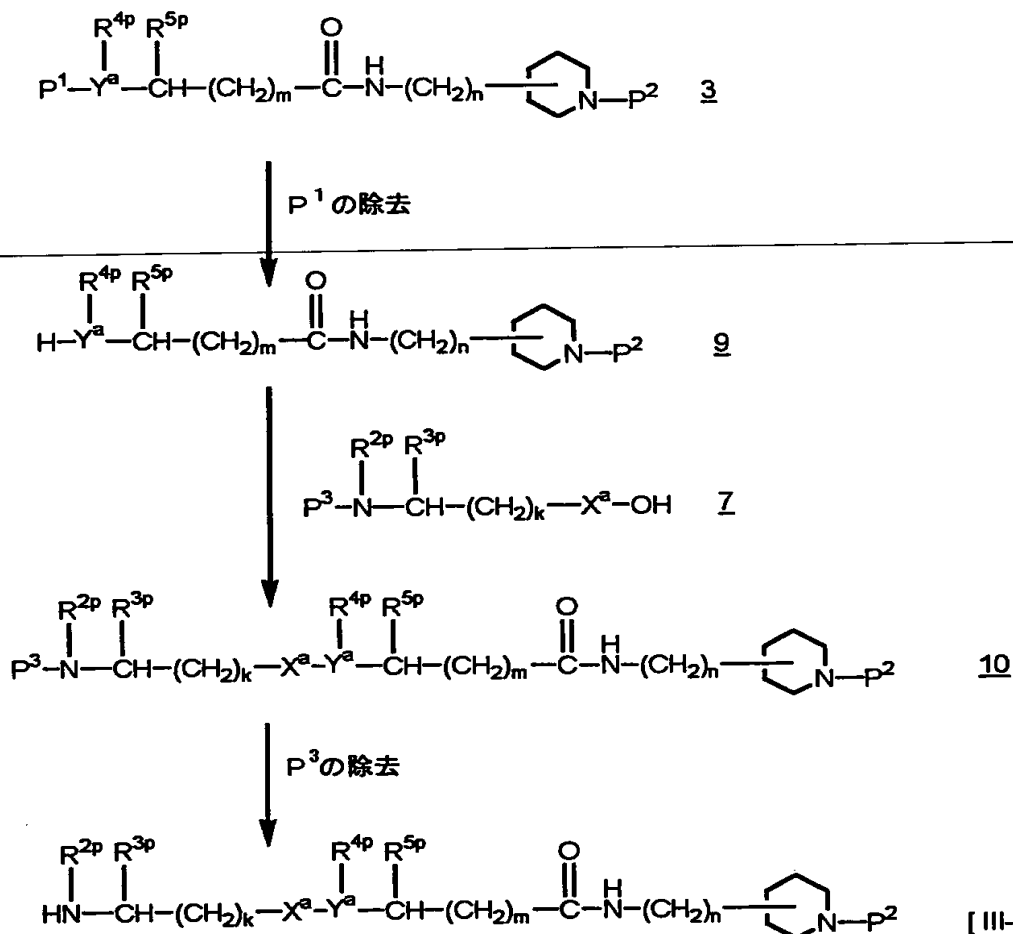
化合物 4 から化合物 5 を製造する工程は、前記製造法 2 で一般式 [V] で表される化合物又はその塩と一般式 [V I] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

なお、一般式 1、2又は7で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは実施例・参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法 B

【0032】

【化 3 1】



〔式中、k、m、n、P¹、P²、P³、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R^{5p}、X^a及びY^aは前記の意味を有する〕

【0033】

本製造法は一般式〔III-2〕で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式〔III-2〕で表される化合物は、一般式3で表される化合物の保護基P¹を除去して一般式9で表される化合物とし、該化合物9に一般式7で表される化合物を作用させ一般式10で表される化合物とし、最後に該化合物10の保護基P³を除去することにより製造することができる。

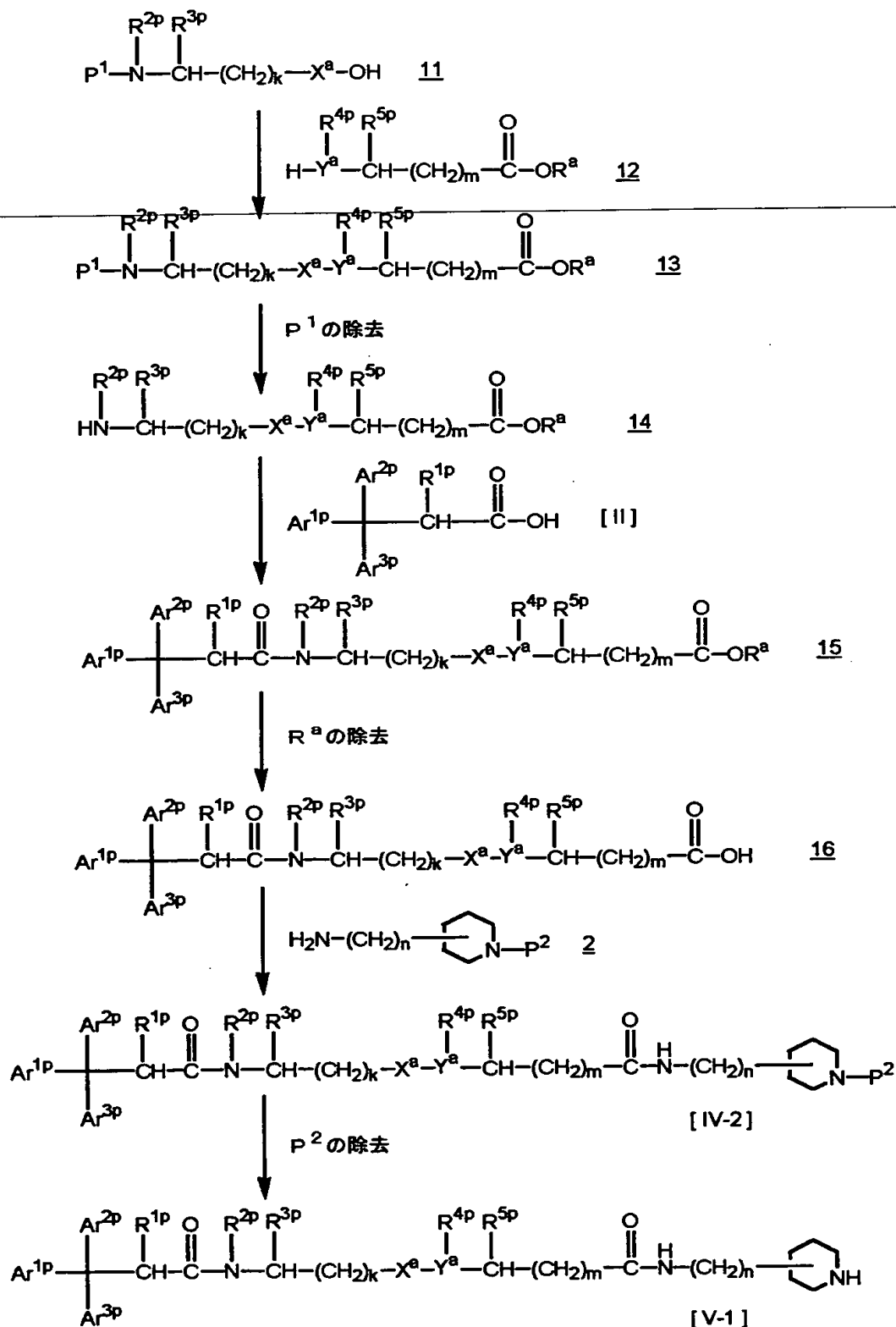
化合物9から化合物10を製造する工程は、前記製造法1で一般式〔II〕で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体と一般式〔III〕で表される化合物又はその塩とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

P¹又はP³で表されるアミノ基又はイミノ基の保護基を除去する工程は、それぞれ、前記製造法 1 に記載した文献記載の方法に従って行うことができる。

製造法 C

【 0 0 3 4 】

【化 3 2】



〔式中、 R^a は低級アルキル基を意味し； Ar^{1p} 、 Ar^{2p} 、 Ar^{3p} 、 k 、 m 、 n

、 P^1 、 P^2 、 R^{1P} 、 R^{2P} 、 R^{3P} 、 R^{4P} 、 R^{5P} 、 X^a 及び Y^a は前記の意味を有する
]

【0035】

本製造法は一般式[V-1]で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式[V-1]で表される化合物は、一般式11で表される化合物に一般式12で表される化合物を作用させ一般式13で表される化合物とし、該化合物13の保護基 P^1 を除去した化合物14に一般式[II]で表される化合物を作用させ一般式15で表される化合物とし、次いで、該化合物15の低級アルキル基 R^a を除去した化合物16に一般式2で表される化合物を作用させ一般式[IV-2]で表される化合物とし、最後に該化合物[IV-2]の保護基 P^2 を除去することにより製造することができる。

化合物11から化合物13を製造する工程、化合物14から化合物15を製造する工程及び化合物16から化合物[IV-2]を製造する工程は、それぞれ、前記製造法1で一般式[II]で表されるカルボン酸又はその塩若しくは反応性誘導体と一般式[III]で表される化合物又はその塩とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

P^1 又は P^2 で表されるアミノ基又はイミノ基の保護基を除去する工程及び R^a で表される低級アルキル基を除去する工程は、それぞれ、前記製造法1に記載した文献記載の方法に従って行うことができる。

なお、一般式11又は12で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは実施例・参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

【0036】

本発明の化合物の有用性は、以下に示すムスカリン受容体結合阻害試験及び各種ムスカリン受容体拮抗試験によって実証される。

ムスカリン受容体結合阻害試験

ハーグリーブス(Hargreaves)らの方法[Br. J. Pharmacol., 107巻, 494-501頁(1992年)]を改良して行った。す

なわち、CHO細胞に発現させたヒト m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 及び m_5 のムスカリン性アセチルコリンレセプター (Receptor Biology社製)、0.2 nM [^3H] -N-メチルスコポラミン (82 Ci/mmol, New England Nuclear製) 及び被検化合物を0.5 mlの50 mM トリス-塩酸、10 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA溶液 (pH 7.4) 中で室温 (約20~25℃)、120分間インキュベートした後グラスフィルター (Packard ユニフィルタープレート GF/C) で吸引濾過し、1 mlの氷冷したトリス-塩酸バッファーで4回洗浄した。フィルターを50℃で1時間乾燥後、シンチレーター (Packard マイクロシンチ0) を加えてフィルターに吸着した [^3H] -N-メチルスコポラミンの放射活性をマイクロプレートシンチレーションカウンター (Packard トップカウント) で測定した。なお [^3H] -N-メチルスコポラミンの受容体非特異的結合は、1 μM N-メチルスコポラミンを添加して求めた。本発明化合物のムスカリン受容体に対する結合親和性を、チェン及びブルソフ (Cheng and Prusoff) の方法 [Biochem. Pharmacol., 22巻, 3099-3108頁 (1973年)] に従って、標識リガンドである [^3H] -N-メチルスコポラミンの結合を50%抑制する被検化合物の濃度 (IC_{50}) より算出した解離定数 (Ki) により表した。

【0037】

【表1】

表1 ムスカリン m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 及び m_5 受容体結合阻害作用

化合物	$\text{Ki}(\text{nM})$					選択性(倍)			
	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5	m_1/m_3	m_2/m_3	m_4/m_3	m_5/m_3
実施例 6	860	250	1.8	66	82	480	140	37	46
実施例12	140	34	0.38	18	32	370	89	47	84
実施例19	270	30	0.75	8.1	19	360	40	11	25
実施例28	130	85	1.2	36	220	110	71	30	180

上記表1に示す結果から明らかなように、本発明の化合物はムスカリン m_1 、 m_2 、 m_4 及び m_5 受容体よりも m_3 受容体に対してはるかに強い結合阻害活性を示

した。

【0038】

ムスカリン受容体拮抗試験 (in vitro)

1) 摘出ラット右心房における M_2 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット (300~500g) を脱血致死させ、右心房を摘出した。標本を20mlのクレブス-ヘンゼライト栄養液 (95% O_2 , 5% CO_2 通気, 32℃) で満たしたマグヌス管内に初期張力0.5gにて等尺性に懸垂した。拍動数は心拍計を用いて記録した。30分間平衡化した後、カルバコール ($10^{-9} \sim 10^{-6} M$) を低濃度から3倍用量にて累積的に投与し、拍動数の減少を測定して、コントロールの用量反応曲線を得た。新鮮液にて洗浄し拍動数が回復した後、被験化合物を投与し、その10分後に再びカルバコールを累積的に投与した。カルバコールによる反応は、カルバコール投与前の拍動数を100%として表した。本発明の化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力 (K_B 値) を求めた。

2) 摘出ラット気管における気道 M_3 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット (300~500g) を脱血致死させ、気管を摘出した。気管を2mm幅のリング状にしたのち、腹側軟骨部分を切り開き横切標本を作成した。標本を5mlのクレブス-ヘンゼライト栄養液 (95% O_2 , 5% CO_2 通気, 32℃) で満たしたマグヌス管内に、初期張力1.0g、静止張力0.6gにて懸垂した。標本の張力は等尺性に記録した。1時間平衡化した後、 $10^{-4} M$ のカルバコールにより2回収縮させ、2回目のカルバコール収縮をリファレンスの収縮とした。新鮮液にて洗浄し基線に戻った後、被験化合物を投与し (あるいは無処置)、その10分後からカルバコール ($10^{-8} \sim 10^{-3} M$) を3倍用量で累積的に投与し、用量反応曲線を得た。用量反応曲線は各標本におけるリファレンスの収縮を100%として表した。被験化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力 (K_B 値) を求めた。

【0039】

【表 2】

表2 ムスカリン受容体拮抗作用(in vitro)

化合物	K _B (nM)		選択性(倍)
	右心房M ₂	気管M ₃	M ₂ /M ₃
実施例12	160	2.3	70

上記表2に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は右心房M₂より気管M₃の受容体に対しはるかに強く拮抗した。したがって、本発明の化合物は気管M₃受容体に、より選択的な化合物である。

【0040】

ムスカリン受容体拮抗試験 (in vivo)

1) M₁受容体拮抗試験 (頸椎離断ラットにおけるマクニールーA-343誘発昇圧反応に対する抑制作用)

SD系雄性ラット (300~500 g) は、ペントバルビタール (50 mg/kg) を腹腔内投与することにより麻酔した。喉部切開手術により気道にカニューレーションを行った。更に、大腿部切開手術により、大腿動静脈をそれぞれ剥離し、カニューレーションを施した。大腿動脈及び大腿静脈カニューレは、それぞれ心拍数測定及び薬物投与ルートとした。小動物用人工呼吸器 (タイプ7025, ウゴバジル社) を用いて1回換気量6 ml/kg 及び呼吸数90 breath/minの条件下で人工換気を行った。心拍数及び血圧の変化は、圧トランスデューサー (DX-312, 日本光電社) を介して、心拍数計 (AT-601G, 日本光電社) 及び血圧計 (AP-641G, 日本光電社) にて測定した。血圧が安定した後、後頭部より注射針を刺入し頸椎を離断した。平均血圧が70 mmHg以下に低下した後、被験薬物 (薬物処置群) あるいは生理食塩液 (コントロール群) を静脈内投与した。その5分後、マクニールーA-343 (0.3 mg/kg) を静脈内投与し、惹起される昇圧変化を記録した。本実験では、1個体の動物につき1用量の評価を実施した。被験薬物によるマクニールーA-343誘発昇圧反応に対する抑制効果 (抑制率) は次式にて求めた。

【0041】

【数1】

$$\text{抑制率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{薬物処置群の血圧の変化}}{\text{コントロール群の血圧の変化}}\right) \times 100$$

被験薬物各用量の抑制率より、50%抑制用量 (ED_{50} ; $\mu\text{g}/\text{kg}$) を算出し、被験薬物の M_1 受容体拮抗効力として表3に示した。

2) M_2 受容体拮抗試験 (ラットにおけるアセチルコリン誘発徐脈反応に対する抑制作用)

SD系雄性ラット (300~500 g) は、ウレタン ($1\text{ g}/\text{kg}$) 及び α -クロラロース ($50\text{ mg}/\text{kg}$) を腹腔内投与することにより麻酔した。喉部切開手術により気道、頸動脈及び頸静脈を剥離し、カニューレーションを行った。頸動脈及び頸静脈カニューレは、それぞれ心拍数測定及び薬物投与ルートとした。サクシニルコリン ($5\text{ mg}/\text{body}$) 皮下投与により自発呼吸を停止させた後、小動物用人工呼吸器 (モデル 6.8.1, ハーバード社) を用いて1回換気量 $6\text{ ml}/\text{kg}$ 及び呼吸数 $90\text{ breath}/\text{min}$ の条件下で人工換気を行った。心拍数及び血圧の変化は、圧トランスデューサー (DX-312, 日本光電社) を介して、心拍数計 (AP-601G, 日本光電社) 及び血圧計 (AP-641G, 日本光電社) にて測定した。約10分間安定させた後、アセチルコリン ($10\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$) 静脈内投与による心拍数の変化の平均値を求め、その個体の薬物投与前値 (Pre値) とした。Pre値を算出後、被験薬物 (薬物処置群) あるいは生理食塩液 (コントロール群) を静脈内投与した。その5分後にアセチルコリンを静脈内投与し、惹起される心拍数の変化を記録した。本実験では、1個体の動物につき1用量の評価を実施した。被験薬物及び生理食塩液によるアセチルコリン誘発徐脈反応の変化 (% of Pre値) は第4式にて求めた。

【0042】

【数 2】

第 1 式：

$$\% \text{ of Pre 値} = \frac{\text{被験薬物 (生理食塩液) 投与後の心拍数の変化}}{\text{被験薬物 (生理食塩液) 投与前の心拍数の変化 (Pre 値)}} \times 100$$

被験薬物によるアセチルコリン誘発徐脈反応に対する抑制効果（抑制率）は第 2 式にて求めた。

【0043】

【数 3】

$$\text{第 2 式： 抑制率}(\%) = (1 - \frac{\% \text{ of Pre 値 (薬物処置群)}}{\% \text{ of Pre 値 (コントロール群)}}) \times 100$$

被験薬物各用量の抑制率より、50%抑制用量（ED₅₀；μg/kg）を算出し、被験薬物のM₂受容体拮抗効力として表 3 に示した。

【0044】

3) M₃受容体拮抗試験（ラットにおけるアセチルコリン誘発気道抵抗上昇反応に対する抑制作用）

SD系雄性ラット（300～500g）は、ウレタン（1g/kg）及びα-クロラロス（50mg/kg）を腹腔内投与することにより麻酔した。喉部切開手術により気道及び頸静脈を剥離し、カニューレーションを行った。頸静脈カニューレは薬物投与ルートとした。サクシニルコリン（5mg/body）皮下投与により自発呼吸を停止させた後、ラットをプレチスモボックス（PLYAN，バクスコ社）に移し、小動物用人工呼吸器（モデル681，ハーバード社）を用いて1回換気量6ml/kg及び呼吸数90breath/minの条件下で人工換気を行った。気流量及び肺胞内圧の測定、気道抵抗及び肺コンプライアンスの算出及び記録を肺機能解析装置（モデル6，バクスコ社）を用いて行った。約10分間安定させた後、アセチルコリン（50μg/kg）静脈内投与により惹起される気道抵抗値の変化を、5分間隔で2回測定した。2回目のアセチルコリン投与による気道抵抗値の変化を、その個体の薬物投与前値（Pre値）とした。2回目のアセチルコリン誘発反応測定5分後に、被験薬物あるいは生理食塩

液を静脈内投与した。更にその5分後、アセチルコリンを投与し、惹起される気道抵抗値の変化を測定した。本実験では、1個体の動物につき1用量の評価を実施した。被験薬物及び生理食塩液によるアセチルコリン誘発気道抵抗上昇反応の変化(% of Pre 値)は第1式にて求めた。

【0045】

【数4】

第1式：

$$\% \text{ of Pre 値} = \frac{\text{被験薬物 (生理食塩液) 投与後の気道抵抗値の変化}}{\text{被験薬物 (生理食塩液) 投与前の気道抵抗値の変化 (Pre 値)}} \times 100$$

被験薬物によるアセチルコリン誘発気道抵抗上昇反応に対する抑制効果(抑制率)は第2式にて求めた。

【0046】

【数5】

$$\text{第2式： 抑制率(\%)} = \left(1 - \frac{\% \text{ of Pre 値 (薬物処置群)}}{\% \text{ of Pre 値 (コントロール群)}}\right) \times 100$$

被験薬物各用量の抑制率より、50%抑制用量(ED_{50} ; $\mu\text{g}/\text{kg}$)を算出し、被験薬物の M_3 受容体拮抗効力として表3に示した。

【0047】

【表3】

表3 ムスカリン受容体拮抗作用(in vivo)

化合物	ED_{50} ($\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.)			選択性(倍)	
	昇圧 M_1	徐脈 M_2	気道収縮 M_3	M_1/M_3	M_2/M_3
実施例12	>3000	1550	15	>200	100
アトロピン	16	5.2	4.3	3.7	1.2

上記表3に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は in vivo においても高い M_3 選択性を示した。以上のとおり、本発明の式[I]の化合物は

、強力かつ選択的なムスカリンM₃受容体拮抗作用を示す。したがって、副作用の少ない安全な医薬として、殊に、例えば慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、肺気腫及び鼻炎等の呼吸器系疾患；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化管の痙攣又は運動機能亢進、憩室炎及び消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛等の消化器疾患；神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣若しくは慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁、尿意切迫感及び頻尿等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患；及び乗り物酔いの処置のために、患者に対し経口的又は非経口的に投与することができる。

【0048】

本発明の化合物は、上記の如き疾患の治療又は予防のために実際に使用するに際して、常法に従い、薬学的に許容されうる添加剤とともに、投与に適した剤形に製剤化することができる。該添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；例えばシロップ剤、エリキシル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形のものであってもよい。また、特に注射剤は、予め生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させた形態であってもよく、又は用時に生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させて用いる粉末形態であってもよく、更

に場合によっては緩衝剤や保存剤を含有させてもよい。

また、経口投与製剤としては、通常の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の他、エアロゾル若しくは乾燥粉末吸入剤形又は香料若しくは着色剤を含むエリキシル剤若しくは懸濁液の形とすることができる。

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤の 1.0～100 重量%、好ましくは 1.0～60 重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明の化合物を薬剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人 1 日あたり、0.1～100 mg/kg を 1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001～10 mg/kg を 1～数回に分けて投与するのが好ましい。

【0049】

【発明の実施の形態】

【0050】

【実施例】

実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例 1

N-(2-{3-({(3R)-1-(2-メチルブチル)-3-ピペリジル}メチル)アミノ-3-オキソプロピル}アミノ-2-オキソエチル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

(工程 1)

3-(2-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}アセチルアミノ)プロピオン酸エチルの合成

3-アミノプロピオン酸エチル・一塩酸塩 1.5 g 及び 2-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}酢酸 1.7 g のクロロホルム 50 ml 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 1.6 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩 2.3 g 及びトリエチルアミ

ン 1. 4 ml を室温にて順次加え、同温度にて 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／4）にて精製し、表題化合物 2.0 g を得た。

（工程 2）

3- { (2-アミノアセチル) アミノ } プロピオン酸エチル・一塩酸塩の合成
3- (2- { (tert-ブトキシカルボニル) アミノ } アセチルアミノ) プロピオン酸エチル 2.0 g を 10%塩酸-メタノール 30 ml に溶解し、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧留去することにより表題化合物 1.52 g を得た。

（工程 3）

3- (2- { (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) アミノ } アセチルアミノ) プロピオン酸エチルの合成

3- { (2-アミノアセチル) アミノ } プロピオン酸エチル・一塩酸塩 1.52 g 及び 3, 3, 3-トリフェニルプロピオン酸 2.18 g のクロロホルム 20 ml 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 1.46 g、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 2.07 g 及びトリエチルアミン 2.0 ml を室温にて順次加え、同温度にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、1N塩酸、水にて順次洗浄後、セライト濾過した後、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～クロロホルム／メタノール＝10／1）にて精製し、表題化合物 1.7 g を得た。

（工程 4）

3- (2- { (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) アミノ } アセチルアミノ) プロピオン酸の合成

3- (2- { (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) アミノ } アセチルアミノ) プロピオン酸エチル 1.7 g をテトラヒドロフラン 70 ml -メタノール

20 ml 混液に溶解し、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 5.0 ml を室温にて加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣に 1 N 塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチル抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 1.10 g を得た。

(工程 5)

~~N-(2-{3-((3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)アミノ-3-オキソプロピル}アミノ-2-オキソエチル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミドの合成~~

(3R)-3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン 0.55 g 及び 3-(2-{(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)アミノ}アセチルアミノ)プロピオン酸 1.1 g の N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 0.52 g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩 0.75 g を室温にて順次加え、同温度にて 2 時間攪拌した後、トリエチルアミン 2.0 ml 及びクロロホルム 10 ml を室温にて加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去して酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/メタノール=19/1）にて精製し、表題化合物 1.41 g を得た。

(工程 6)

N-(2-{3-((3S)-3-ピペリジルメチル)アミノ-3-オキソプロピル}アミノ-2-オキソエチル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド・一塩酸塩の合成

N-(2-{3-((3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)アミノ-3-オキソプロピル}アミノ-2-オキソエチル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミドを用い、実施例 1 工程 2 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程 7)

N-(2-{3-({(3R)-1-(2-メチルブチル)-3-ピペリジル}メチル)アミノ-3-オキソプロピル}アミノ-2-オキソエチル)-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミドの合成

N-(2-{3-((3S)-3-ピペリジルメチル)アミノ-3-オキソプロピル}アミノ-2-オキソエチル)-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド・塩酸塩 200 mg のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、2-メチルブタナール 0.10 ml 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 230 mg を室温にて順次加え、同温度にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／メタノール＝19／1～4／1）にて精製し、表題化合物 158 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.89 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.95-1.20 (2H, m), 1.32-1.50 (1H, m), 1.50-2.42 (11H, m), 2.60-2.95 (2H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.34-3.50 (2H, m), 3.55 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.56-3.72 (2H, m), 5.75-5.98 (1H, m), 6.29-6.65 (2H, m), 7.10-7.38 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 597

【0051】

実施例 2

N-(2-{3-({(3R)-1-(2-エチルブチル)-3-ピペリジル}メチル)アミノ-3-オキソプロピル}アミノ-2-オキソエチル)-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

2-エチルブタナールを用い、実施例 1 工程 7 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.85 (6H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)

), 0.94-2.46 (16H, m), 2.75-3.01 (2H, m), 3.01-3.22 (2H, m), 3.32-3.43 (2H, m), 3.56 (2H, d, J=5.6 Hz), 3.58-3.71 (2H, m), 5.80-6.05 (1H, m), 6.33-6.75 (2H, m), 7.13-7.40 (15H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₃₈H₅₀N₄O₃+H)⁺として): 611

実施例3

N-(2-{3-((3R)-1-(2-メチルペンチル)-3-ピペリジル)メチル}アミノ-3-オキソプロピル)アミノ-2-オキソエチル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

2-メチルペンタナールを用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.80-0.98 (6H, m), 0.98-1.18 (2H, m), 1.18-1.50 (4H, m), 1.51-1.99 (10H, m), 2.65-3.26 (4H, m), 3.30-3.49 (2H, m), 3.56 (2H, d, J=5.4 Hz), 3.65 (1H, d, J=15.8 Hz), 3.66 (1H, d, J=15.8 Hz), 5.80-6.15 (1H, m), 6.32-6.75 (2H, m), 7.12-7.40 (15H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₃₈H₅₀N₄O₃+H)⁺として): 611

実施例4

N-{2-(3-((3R)-1-プロピル-3-ピペリジル)メチル)アミノ-3-オキソプロピル)アミノ-2-オキソエチル}-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

プロピオンアルデヒドを用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.88 (3H, t, J=7.4 Hz

, 0.82-1.05 (1H, m), 1.21-2.05 (8H, m), 2.20-2.45 (4H, m), 2.69-2.91 (2H, m), 2.98-3.25 (2H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.49 (1H, dd, J=5.5, 16.7 Hz), 3.60 (1H, dd, J=5.5, 16.7 Hz), 3.63 (1H, d, J=14.9 Hz), 3.65 (1H, d, J=14.9 Hz), 5.75-5.90 (1H, m), 5.90-6.10 (1H, m), 6.20-6.32 (1H, m), 7.15-7.37 (15H, m)
 低分解能FAB-MS (m/e, (C₃₅H₄₄N₄O₃+H)⁺として) : 569

実施例5

N-{2-(3-{((3R)-1-ブチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-3-オキソプロピル)アミノ-2-オキソエチル}-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

n-ブチルアルデヒドを用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.91 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.80-2.06 (10H, m), 2.10-2.64 (5H, m), 2.90-3.30 (4H, m), 3.37 (2H, q, J=5.9 Hz), 3.45-3.65 (2H, m), 3.64 (1H, d, J=15.1 Hz), 3.67 (1H, d, J=15.1 Hz), 6.31-6.49 (1H, m), 6.58-6.83 (2H, m), 7.10-7.40 (15H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₃₆H₄₆N₄O₃+H)⁺として) : 583

実施例6

N-{2-(3-{((3R)-1-ペンチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-3-オキソプロピル)アミノ-2-オキソエチル}-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

バレルアルデヒドを用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.89 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 0.91-2.70 (17H, m), 2.96-3.25 (4H, m), 3.37 (2H, q, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.57 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.66 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 6.53 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.84 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.09-7.36 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 597

実施例 7

N- {2- (3- { ((3R) -1-ヘキシル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフエニルプロパンアミド

n-ヘキサナールを用い、実施例 1 工程 7 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 0.91-1.82 (11H, m), 1.95-2.70 (8H, m), 2.95-3.20 (4H, m), 3.37 (2H, q, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.57 (2H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.38-6.50 (1H, m), 6.67-6.88 (2H, m), 7.10-7.37 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 611

実施例 8

N- {2- (3- { ((3R) -1-ヘプチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフエニルプロパンアミド

n-ヘプタナールを用い、実施例 1 工程 7 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 0.90-2.70 (21H, m), 2.95-3.18 (4H, m), 3.38 (2H, q, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.55 (1H, dd, $J=5.6, 16.5\text{ Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=5.6, 16.5\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 6.39 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 6.59-6.85 (2H, m), 7.10-7.38 (15H, m)

低分解能FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 625

実施例9

N- {2- (3- { ((3R) -1-オクチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

n-オクタナールを用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.73 (23H, m), 0.88 (3H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.90-3.25 (4H, m), 3.29-3.48 (2H, m), 3.59 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 6.25-6.42 (1H, m), 6.51-6.5 (2H, m), 7.10-7.38 (15H, m)

低分解能FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 639

実施例10

N- {2- (3- { ((3R) -1-ノニル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

n-ノナナールを用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.80-2.73 (25H, m), 2.90-3.25 (4H, m), 3.28-3.50 (2H, m), 3.59 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.18-6.40 (1H, m), 6.48-6.85 (2H, m), 7.07-7.56 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 653

実施例 11

N- {2- (3- { ((3R) -1-デシル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

n-デカナールを用い、実施例 1 工程 7 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78-2.71 (30H, m), 2.88-3.25 (4H, m), 3.37 (2H, q, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.57 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 6.49 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 6.75-6.95 (2H, m), 7.11-7.40 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 667

実施例 12

N- {2- (3- { ((3R) -1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

シクロヘキサンカルバルデヒドを用い、実施例 1 工程 7 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.81-1.80 (17H, m), 1.97-2.08 (3H, m), 2.28-2.32 (2H, m), 2.59

-2.65 (2H, m), 3.12-3.17 (2H, m), 3.37-3.46 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 3.64 (2H, s), 5.60-5.64 (1H, m), 6.10-6.20 (1H, m), 6.26-6.30 (1H, m), 7.19-7.33 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₃₉H₅₀N₄O₃+H)⁺として) : 623

実施例 13

N-(2-{3-({(3R)-1-(1-シクロヘプテン-1-イルメチル)-3-ピペリジル}メチル)アミノ-3-オキソプロピル}アミノ-2-オキソエチル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

1-シクロヘプテンカルバルデヒド (WO9633973 記載) を用い、実施例 1 工程 7 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.95-2.40 (21H, m), 2.70-3.25 (4H, m), 3.40 (2H, q, J=5.9 Hz), 3.56 (2H, d, J=5.6 Hz), 3.64 (1H, d, J=15.7 Hz), 3.66 (1H, d, J=15.7 Hz), 5.71-6.81 (4H, m), 7.09-7.40 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₀H₅₀N₄O₃+H)⁺として) : 635

実施例 14

N-(2-{3-({(3R)-1-(1-シクロノネン-1-イルメチル)-3-ピペリジル}メチル)アミノ-3-オキソプロピル}アミノ-2-オキソエチル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

1-シクロノネンカルバルデヒド (WO9804554 記載) を用い、実施例 1 工程 7 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.78-2.41 (25H, m), 2.51-3.47 (6H, m), 3.56 (2H, d, J=5.4 Hz), 3.65 (1H, d, J=15.9 Hz), 3.66 (1H, d, J=15.9 Hz), 5.38-6.83 (4H, m), 7.05-7.38 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{42}H_{54}N_4O_3+H)^+$ として) : 663

実施例 15

N- {2- (3- { ((3S) -1-ヘプチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

(3S) -3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンを用い、実施例 1 工程 5-6、実施例 8 と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、無色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 0.80-2.02 (17H, m), 2.20-2.41 (4H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.47 (1H, dd, $J=5.5, 16.6$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J=5.5, 16.6$ Hz), 3.62 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 3.65 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.09 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 6.18-6.35 (1H, m), 6.48 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 7.10-7.39 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{39}H_{52}N_4O_3+H)^+$ として) : 625

実施例 16

N- {2- (3- { ((3S) -1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

(3S) -3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンを用い、実施例 1 工程 5-6、実施例 12 と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、淡黄色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.81-1.80 (17H, m), 1.97-2.08 (3H, m), 2.28-2.32 (2H, m), 2.59-2.65 (2H, m), 3.12-3.17 (2H, m), 3.37-3.4

6 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 3.64 (2H, s), 5.60-5.64 (1H, m), 6.10 (1H, brs), 6.26-6.30 (1H, m), 7.19-7.33 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{39}H_{50}N_4O_3+H)^+$ として): 623

[0052]

実施例 17

N-{(1S)-2-(3-{(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル}メチル)アミノ-3-オキソプロピル)アミノ-1-(2-カルバモイルエチル)-2-オキソエチル}-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

(工程 1)

3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-N-{(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)プロパンアミドの合成

N-ベンジルオキシカルボニル-β-アラニンを用い、実施例 1 工程 5 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程 2)

3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-N-{(3S)-3-ピペリジル}メチル)プロパンアミドの合成

3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-N-{(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)プロパンアミド 1.84 g のクロロホルム 2 ml 溶液に、トリフルオロ酢酸 2 ml を室温にて加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去して 4 N 水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 1.26 g を得た。

(工程 3)

3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-N-{(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル}メチル)プロパンアミドの合成

3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-N-{(3S)-3-ピペリジ

ル) メチル} プロパンアミド600mgのメタノール3ml溶液に、シアノ水素化ほう素ナトリウム150mg及び塩化亜鉛160mgのメタノール8.1ml溶液、シクロヘキサンカルバルデヒド0.30mlを室温にて加え、同温度にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物775mgを得た。

(工程4)

3-アミノ-N- { ((3R) - 1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} プロパンアミドの合成

3-(ベンジルオキシカルボニル) アミノ-N- { ((3R) - 1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} プロパンアミド770mgのメタノール12ml溶液に、10%塩酸-メタノール0.5ml及び20%水酸化パラジウム-炭素触媒15mgを加え、3気圧の水素雰囲気下、44時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を飽和重曹水にて弱塩基性にした後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム~クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=100/10/1)にて精製し、表題化合物391mgを得た。

(工程5)

(2S) - 2-アミノ-N⁵-トリフェニルメチル-N¹- (3- { ((3R) - 1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) ペンタンジアミド・一塩酸塩の合成

3-アミノ-N- { ((3R) - 1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} プロパンアミド及びN-α-(tert-ブトキシカルボニル)-γ-トリフェニルメチル-L-グルタミンを用い、実施例1工程5-6と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程6)

N- { (1S) - 2- (3- { ((3R) - 1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-1- (2-カルバ

モイルエチル)-2-オキソエチル}-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミドの合成

(2S)-2-アミノ-N⁵-トリフェニルメチル-N¹-(3-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-3-オキソプロピル)ペンタンジアミド・一塩酸塩 84 mg のクロロホルム 1.5 ml 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.052 ml を室温にて加え、同温度にて 1 時間攪拌した後、3, 3, 3-トリフェニルプロピオン酸 39 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 24 mg 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩 31 mg を室温にて順次加え、同温度にて 17 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にて弱塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にクロロホルム 1 ml を加えて溶解し、トリフルオロ酢酸 1 ml を室温にて加え、同温度にて 20 分間攪拌した。反応液を飽和重曹水にて弱塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/28% アンモニア水=90/10/1) にて精製し、表題化合物 43 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm) : 0.80-2.00 (22H, m), 2.06-2.18 (2H, m), 2.23-2.33 (2H, m), 2.73-2.87 (2H, m), 2.90-3.08 (2H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 3.58 (1H, d, J=15.0 Hz), 3.86 (1H, d, J=15.0 Hz), 3.84-3.91 (1H, m), 7.10-7.28 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₂H₅₅N₅O₄+H)⁺として) : 694

【0053】

実施例 18

N-{(1R)-2-(3-{(1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル

メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-1-(2-カルバモイルエチル)-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

(工程1)

3-アミノ-N- { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} プロパンアミドの合成

~~3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンを用い~~
、実施例17工程1-4と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程2)

N- { (1R) -2-(3- { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-1-(2-カルバモイルエチル)-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミドの合成

3-アミノ-N- { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} プロパンアミド及びN- α -(tert-ブトキシカルボニル)- γ -トリフェニルメチル-D-グルタミンを用い、実施例17工程5-6と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 0.80-0.98 (3H, m), 1.15-1.32 (3H, m), 1.47-2.00 (16H, m), 2.13 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.31 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.86-2.87 (2H, m), 2.98-3.04 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.58 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.87-3.91 (1H, m), 7.13-7.30 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 694

【0054】

実施例19

N- { (1S) -2-(3- { ((3R) -1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-2-オキソエチル} -3, 3, 3-トリフェニル

プロパンアミド

(tert-ブトキシカルボニル)-N-イミダゾール-ベンジルオキシカルボニル-L-ヒスチジンを、実施例 17 工程 5、実施例 1 工程 3 と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.73-2.00 (20H, m),
2.02-2.28 (4H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.67-2.98 (3H, m), 3.15-3.33 (2H, m), 3.60-3.77 (2H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 6.18-6.40 (2H, m), 6.69 (1H, s), 7.15-7.50 (16H, m), 7.44 (1H, s)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 703

実施例 20

N- { (1R) - 2 - (3 - { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル } アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-1- (1H-イミダゾール-4-イルメチル) - 2-オキソエチル } - 3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

3-アミノ-N- { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル } プロパンアミド及び N- α , イミダゾール- γ -(tert-ブトキシカルボニル)-D-ヒスチジンを、実施例 19 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-1.80 (19H, m),
1.80-1.98 (1H, m), 2.03-2.22 (4H, m), 2.56-2.64 (1H, m), 2.66-2.92 (3H, m), 3.13-3.32 (2H, m), 3.62-3.75 (2H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 6.36-6.52 (1H, m), 6.57 (1H, s), 6.55-6.70 (1H, m), 7.14-7.32 (16H, m), 7.41 (1H, s)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 703

実施例 21

N-{(1S)-2-(3-{(1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-3-オキソプロピル)アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソエチル}-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

~~3-アミノ-N-{(1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}~~
 プロパンアミド及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ホモセリンを用い、実施例19と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-0.90 (2H, m), 0.92-1.07 (1H, m), 1.10-1.98 (17H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.25-2.34 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.02-3.21 (3H, m), 3.33-3.44 (3H, m), 3.51-3.58 (1H, m), 3.67-3.79 (2H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 6.16-6.22 (1H, m), 6.22-6.34 (1H, m), 6.67-6.75 (1H, m), 7.15-7.32 (15H, m).

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 667

実施例 22

N-{2-(3-{((3R)-1-ヘプチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-3-オキソプロピル)アミノ-2-オキソエチル}-N-メチル-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-グリシンを用い、実施例1工程1-6、実施例8と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.79-2.00 (20H, m), 2.17-3.81 (17H, m), 5.80-6.75 (2H, m), 7.10-7.35 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 639

実施例 23

N- {2- (3- { (1-ヘブチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-3-オキソプロピル) アミノ-2-オキソエチル} -N-メチル-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

~~3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンを用い~~
、実施例 22 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.79-2.00 (20H, m),
2.17-3.81 (17H, m), 5.80-6.75 (2H, m), 7.10-7.35 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 639

【0055】

実施例 24

N- {6- { ((3S) -3-ピペリジル) メチル} アミノ-6-オキソヘキシル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

(工程 1)

6- { (tert-ブトキシカルボニル) アミノ} ヘキサン酸メチルの合成

6- { (tert-ブトキシカルボニル) アミノ} ヘキサン酸 1.28g をクロロホルム 9ml-メタノール 3ml 混液に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 1.27g、4-ジメチルアミノピリジン 7mg を室温にて順次加え、同温度にて 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 1.03g を得た。

(工程 2)

N- {6- { ((3S) -3-ピペリジル) メチル} アミノ-6-オキソヘキシル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミドの合成

6- { (tert-ブトキシカルボニル) アミノ} ヘキサン酸メチルを用い、

実施例1工程2-5、実施例17工程2と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.98-1.82 (12H, m), 2.06 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.31 (1H, t, $J=11.0\text{ Hz}$), 2.52-2.62 (1H, m), 2.87-3.06 (4H, m), 3.10 (2H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.55 (2H, s), 4.87-4.96 (1H, m), 5.65-5.72 (1H, m), 7.15-7.38 (15H, m)

低分解能FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H})^+$ として) : 512

[0056]

実施例25

N- {6- ({ (3R) -1- (2-メチルブチル) -3-ピペリジル} メチル) アミノ-6-オキソヘキシル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

N- {6- { ((3S) -3-ピペリジル) メチル) アミノ-6-オキソヘキシル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド及び2-メチルブタナールを用い、実施例17工程3と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.84-0.91 (6H, m), 0.95-1.16 (6H, m), 1.36-2.19 (14H, m), 2.59-2.72 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.09-3.27 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.82-4.90 (1H, m), 5.80-5.92 (1H, m), 7.18-7.32 (15H, m)

低分解能FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H})^+$ として) : 582

実施例26

N- {6- ({ (3R) -1- (2-メチルペンチル) -3-ピペリジル} メチル) アミノ-6-オキソヘキシル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

2-メチルペンタナールを用い、実施例 25 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.85-0.95 (6H, m), 0.97-1.16 (6H, m), 1.18-2.22 (16H, m), 2.62-2.78 (2H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.08-3.25 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.80-4.88 (1H, m), 5.80-5.92 (1H, m), 7.18-7.37 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 596

実施例 27

N-(6-{((3R)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-6-オキソヘキシル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

アセトアルデヒドを用い、実施例 25 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.90-1.03 (2H, m), 1.07 (6H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.43-1.80 (7H, m), 1.85-2.96 (1H, m), 2.07 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.38 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.78-2.85 (2H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.56 (2H, s), 2.78-4.88 (1H, m), 5.77-5.67 (1H, m), 7.17-7.38 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 540

実施例 28

N-(6-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-6-オキソヘキシル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

シクロヘキサンカルバルデヒドを用い、実施例 25 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-1.80 (23H, m),

1. 95-2. 08 (5H, m), 2. 57-2. 65 (2H, m), 2. 87-2. 94 (2H, m), 3. 13-3. 20 (2H, m), 3. 56 (2H, s), 4. 78-4. 81 (1H, m), 5. 78-5. 80 (1H, m), 7. 20-7. 32 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₀H₅₃N₃O₂+H)⁺として) : 608

実施例 29

N- {6- (3-ピペリジルメチル) アミノ-6-オキソヘキシル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

3-アミノメチル-1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンを用い、実施例 24 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0. 98-1. 82 (12H, m), 2. 06 (2H, t, J=7. 5 Hz), 2. 31 (1H, t, J=11. 0 Hz), 2. 52-2. 62 (1H, m), 2. 87-3. 06 (4H, m), 3. 10 (2H, q, J=6. 6 Hz), 3. 55 (2H, s), 4. 87-4. 96 (1H, m), 5. 65-5. 72 (1H, m), 7. 15-7. 38 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₃₃H₄₁N₃O₂+H)⁺として) : 512

実施例 30

N- (6- { (1-ブチル-3-ピペリジル) メチル} アミノ-6-オキソヘキシル) -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

N- {6- (3-ピペリジルメチル) アミノ-6-オキソヘキシル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド及び n-ブチルアルデヒドを用い、実施例 17 工程 3 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0. 88-1. 13 (8H, m), 1. 24-1. 40 (2H, m), 1. 43-1. 78 (7H, m), 1. 83-1. 98 (2H, m), 2. 04-2. 16 (3H, m), 2. 38-2. 48 (2H, m), 2. 85-2. 97 (4H, m), 3. 08-3. 23 (2H,

m), 3.56 (2H, s), 4.83-4.92 (1H, m), 5.78-5.88 (1H, m), 7.15-7.32 (15H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, $(C_{37}H_{49}N_3O_2+H)^+$ として) : 568

実施例31

N-(6-{(1-イソブチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-6-オキソヘキシル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

イソブチルアルデヒドを用い、実施例30と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

1H -NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.80-2.33 (24H, m), 2.60-3.05 (4H, m), 3.05-3.33 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.77-5.02 (1H, m), 5.80-6.10 (1H, m), 7.10-7.55 (15H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, $(C_{37}H_{49}N_3O_2+H)^+$ として) : 568

実施例32

N-{6-({1-(2-エチルブチル)-3-ピペリジル}メチル)アミノ-6-オキソヘキシル}-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

2-エチルブタナールを用い、実施例30と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

1H -NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.85 (6H, t, J=7.4 Hz), 0.93-1.19 (5H, m), 1.19-1.78 (10H, m), 1.78-2.30 (7H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.03-3.31 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.77-4.96 (1H, m), 5.82-6.03 (1H, m), 7.10-7.38 (15H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, $(C_{39}H_{53}N_3O_2+H)^+$ として) : 596

実施例33

N-(6-{(1-シクロヘキシル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-6-

オキソヘキシル) - 3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

シクロヘキサノンを用い、実施例 30 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.83-1.38 (10H, m), 1.40-1.94 (11H, m), 2.00-2.17 (3H, m), 2.20-2.48 (2H, m), 2.50-3.03 (4H, m), 3.03-3.28 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.79-4.97 (1H, m), 5.82-6.03 (1H, m), 7.15-7.40 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 594

実施例 34

N-(6-{(1-ペンジル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-6-オキソヘキシル)-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

ベンズアルデヒドを用い、実施例 30 と同様の方法にて表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-1.88 (11H, m), 1.90-2.45 (4H, m), 2.75-3.28 (6H, m), 3.55 (2H, s), 3.65-3.92 (2H, m), 4.78-5.00 (1H, m), 6.05-6.30 (1H, m), 7.06-7.60 (20H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 602

実施例 35

N-(6-{(1-シクロオクチルメチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-6-オキソヘキシル)-3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

シクロオクタンカルバルデヒドを用い、実施例 30 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.98-2.10 (32H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.08-3.28 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.79-4.87 (1H,

m), 5.82-5.92 (1H, m), 7.18-7.30 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, $(C_{42}H_{57}N_3O_2+H)^+$ として) : 636

実施例 36

N- { 6- ({ 1- (1-シクロノネン-1-イルメチル) - 3-ピペリジル
} メチル) アミノ-6-オキソヘキシル } - 3, 3, 3-トリフェニルプロパン
アミド

1-シクロノネンカルバルデヒド (WO9804554 記載) を用い、実施例 30 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

1H -NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.95-1.80 (22H, m), 1.90-1.98 (7H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.77 (2H, s), 2.87-2.93 (2H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.78-4.85 (1H, m), 5.36-5.43 (1H, m), 5.65-5.75 (1H, m), 7.18-7.30 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, $(C_{43}H_{57}N_3O_2+H)^+$ として) : 648

実施例 37

N- (6- { (1-アリル-3-ピペリジル) メチル } アミノ-6-オキソヘ
キシル) - 3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド

アクリルアルデヒドを用い、実施例 30 と同様の方法にて表題化合物を製造し、淡黄色固体として得た。

1H -NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.78-2.24 (15H, m), 2.68-3.27 (8H, m), 3.56 (2H, s), 4.70-4.93 (1H, m), 5.05-5.28 (2H, m), 5.50-5.72 (1H, m), 5.75-5.98 (1H, m), 7.10-7.50 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, $(C_{36}H_{45}N_3O_2+H)^+$ として) : 552

実施例 38

N- {6- ({ (3S) -1- (2-メチルブチル) -3-ピペリジル} メチル) アミノ-6-オキソヘキシル} -3, 3, 3-トリフェニルプロパンアミド
 (3S) -3-アミノメチル-1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンを用い、実施例24、実施例25と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

~~¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.83-0.92 (6H, m), 0.97-1.16 (6H, m), 1.36-1.95 (9H, m), 2.02-2.21 (5H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.08-3.27 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.79-4.88 (1H, m), 5.78-5.90 (1H, m), 7.17-7.33 (15H, m)~~

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₃₈H₅₁N₃O₂+H)⁺として) : 582

[0057]

実施例39

(2R) -N- ((3S) -3-ピペリジルメチル) -1- { (2S) -1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル
ピロリジン-2-カルボキサミド

(工程1)

(2R) -ピロリジン-2-カルボン酸メチル・一塩酸塩の合成

N- (tert-ブトキシカルボニル) -D-プロリンを用い、実施例24工程1、実施例1工程2と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造した。

(工程2)

(2R) -N- ((3S) -3-ピペリジルメチル) -1- { (2S) -1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル
 ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R) -ピロリジン-2-カルボン酸メチル・一塩酸塩及びN- (tert-ブトキシカルボニル) -L-プロリンを用い、実施例1工程1-5、実施例1

7工程2と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.93-1.52 (3H, m), 1.55-2.03 (10H, m), 2.11 (1H, t, $J=10.1\text{ Hz}$), 2.25-2.33 (1H, m), 2.48-2.57 (1H, m), 2.66-2.80 (2H, m), 2.88-3.02 (3H, m), 3.28-3.42 (2H, m), 3.43 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 3.78-3.86 (1H, m), 3.91 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.10 (1H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.57 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.15-7.30 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 593

【0058】

実施例 40

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-((3S)-3-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例17工程3と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78-0.91 (4H, m), 1.10-1.30 (5H, m), 1.32-1.97 (16H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 2.50-2.83 (4H, m), 3.04-3.13 (1H, m), 3.27-3.38 (2H, m), 3.41 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 3.77-3.86 (1H, m), 3.90 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.06-4.12 (1H, m), 4.55-4.62 (1H, m), 7.13-7.32 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 689

【0059】

実施例 4 1

(2R)-N-(3-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド・塩酸塩

(工程 1)

(2R)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボン酸の合成

(2R)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル・塩酸塩及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンを用い、実施例 1 工程 1-4 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程 2)

(2R)-N-(3-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド・塩酸塩の合成

(2R)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボン酸及び3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを用い、実施例 1 工程 5-6 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 1.10-2.16 (15H, m), 2.34-2.53 (1H, m), 2.60-3.16 (5H, m), 3.34-3.54 (3H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.12-4.19 (1H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 7.10-7.30 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 593

【0060】

実施例 4 2

(2R)-N-{(1-メチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-(3-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド・一塩酸塩及び37%ホルムアルデヒド水溶液を用い、実施例1工程7と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.85-2.05 (13H, m), 2.23-2.35 (4H, m), 2.46-2.58 (1H, m), 2.65-3.90 (3H, m), 2.99-3.17 (1H, m), 3.28-3.47 (3H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 3.99-4.15 (2H, m), 4.53-4.62 (1H, m), 7.13-7.38 (16H, m)
低分解能FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 607

実施例43

(2R)-N-{(1-ベンジル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

ベンズアルデヒドを用い、実施例42と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-2.00 (14H, m), 2.11-2.28 (1H, m), 2.37-2.58 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.74-2.90 (2H, m), 3.02-3.29 (2H, m), 3.32-3.56 (4H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 3.82-3.97 (1H, m), 4.00-4.13 (1H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 7.10-7.40 (21H, m)

低分解能FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 683

実施例44

(2R)-N-{(1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

シクロヘキサンカルバルデヒドを用い、実施例42と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-0.92 (4H, m), 1.11-1.22 (4H, m), 1.23-2.10 (19H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.50-2.86 (4H, m), 2.98-3.14 (1H, m), 3.26-3.38 (2H, m), 3.41 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.77-3.85 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.06-4.16 (1H, m), 4.57-4.61 (1H, m), 7.14-7.35 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e ; $(\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 689

【0061】

実施例45

(2R)-1-{(2S,4R)-4-tert-ブトキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-(3S)-3-ピペリジルメチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

(工程1)

(2R)-1-ベンジルオキシカルボニル-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

N-ベンジルオキシカルボニル-D-プロリンを用い、実施例1工程5と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程2)

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-1-ベンジルオキシカルボニル-N-({(3R)-1-(tert-

t-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド 2.49 g のメタノール 20 ml 溶液に、20%水酸化パラジウム-炭素触媒 15 mg を加え、水素雰囲気下、5 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去することにより表題化合物 1.78 g を得た。

(工程 3)

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)-1-{(2S,4R)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド及びN-ベンジルオキシカルボニル-O-(tert-ブチル)-トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリンを用い、実施例 45 工程 1-2 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程 4)

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)-1-{(2S,4R)-4-(tert-ブトキシ)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)-1-{(2S,4R)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド 2.12 g 及び 3,3,3-トリフェニルプロピオン酸 1.67 g のクロロホルム 25 ml 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 944 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩 1.18 g を室温にて順次加え、同温度にて 40 時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1~酢酸エチル)にて精製し、表題化合物 2.98 g を得た。

(工程 5)

(2R)-1-{(2S,4R)-4-tert-ブトキシ-1-(3,3,

3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N- ((3 S) - 3-ピペリジルメチル) ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2 R) - N - ({ (3 R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3-ピペリジル} メチル) - 1 - { (2 S, 4 R) - 4 - (tert-ブトキシ) - 1 - (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例17工程2と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88-1.05 (1H, m), 1.12 (9H, s), 1.29-2.00 (10H, m), 2.04 (1H, t, $J=11.3\text{ Hz}$), 2.25-2.38 (2H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.50 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 3.52-3.58 (1H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.81 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 4.27-4.37 (2H, m), 4.57 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.13-7.33 (16H, m)

低分解能FAB-MS (m/\bar{e} , $(\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 665

【0062】

実施例46

(2 R) - 1 - { (2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N- ((3 S) - 3-ピペリジルメチル) ピロリジン-2-カルボキサミド

(2 R) - 1 - { (2 S, 4 R) - 4 - tert-ブトキシ - 1 - (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N- ((3 S) - 3-ピペリジルメチル) ピロリジン-2-カルボキサミド 1.65 g にトリフルオロ酢酸 5 ml を室温にて加え、同温度にて1時間攪拌した。反応液を減圧留去してクロロホルムにて希釈し、4 N水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 1.56 g を白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.93-1.08 (1H, m), 1.32-1.50 (1H, m), 1.50-2.05 (10H, m), 2.09 (1H, t, $J=11.1\text{ Hz}$), 2.23-2.32 (1H, m), 2.51 (1H, dt, $J=2.3, 9.6\text{ Hz}$), 2.57-2.68 (1H, m), 2.74 (1H, d, $J=10.9\text{ Hz}$), 2.85-3.02 (3H, m), ~~3.30-3.33 (1H, m), 3.42 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$)~~, 3.58 (1H, dd, $J=4.1, 11.0\text{ Hz}$), 3.80-3.87 (1H, m), 3.90 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.30-4.38 (2H, m), 4.56 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.17-7.32 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 609

実施例 47

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{(3R)-1-(2-メチルブチル)-3-ピペリジル}メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-(3S)-3-ピペリジルメチル}ピロリジン-2-カルボキサミド及び2-メチルブタナールを用い、実施例 17 工程 3 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.15 (24H, m), 2.23-2.35 (1H, m), 2.57-2.82 (4H, m), 3.03-3.18 (1H, m), 3.30-3.44 (2H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.29-4.40 (2H, m), 4.54-4.63 (1H, m), 7.18-7.43 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 679

実施例 48

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{(3R)-
1-メチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

37%ホルムアルデヒド水溶液を用い、実施例 47と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.72-0.95 (3H, m), 1.23-1.32 (3H, m), 1.43 (1H, t, $J=11.0\text{ Hz}$), 1.51-2.08 (6H, m), 2.25 (3H, s), 2.20-2.34 (1H, m), 2.60-2.86 (4H, m), 2.96-3.10 (1H, m), 3.28-3.37 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=3.7, 11.1\text{ Hz}$), 3.80-3.91 (1H, m), 3.98 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.26-4.38 (2H, m), 4.55 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.15-7.40 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 623

実施例 49

(2R)-N-{(3R)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル}-1-
{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノ
イル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

アセトアルデヒドを用い、実施例 47と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.03 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.23-1.30 (1H, m), 1.38 (1H, t, $J=11.0\text{ Hz}$), 1.52-2.03 (11H, m), 2.25-2.41 (2H, m), 2.14-2.92 (3H, m), 2.99-3.09 (1H, m), 3.31-3.36 (1H, m), 3.38 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 3.57-3.62 (1H, m), 3.82-3

. 91 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.28-4.36 (2H, m), 4.56 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.17-7.38 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{39}H_{48}N_4O_4+H)^+$ として) : 637

実施例 50

(2R)-N-{((3R)-1-ブチル-3-ピペリジル)メチル}-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

n-ブチルアルデヒドを用い、実施例 47 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.91 (6H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.25-2.05 (14H, m), 2.23-2.35 (3H, m), 2.63-2.90 (4H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.31-3.36 (1H, m), 3.38 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=4.2, 11.0\text{ Hz}$), 3.81-3.90 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.29-4.38 (2H, m), 4.56 (1H, dd, $J=1.3, 6.4\text{ Hz}$), 7.17-7.35 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{41}H_{52}N_4O_4+H)^+$ として) : 665

実施例 51

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニル-N-{((3R)-1-ベンチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

バレルアルデヒドを用い、実施例 47 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.83-2.05 (22H, m), 2.22-2.33 (3H, m), 2.66-2.81 (3H, m), 2.83

-2.90 (1H, m), 2.99-3.10 (1H, m), 3.30-3.36 (1H, m), 3.39 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.60 (1H, dd, J=3.6, 10.9 Hz), 3.83-3.89 (1H, m), 3.95 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.28-4.36 (2H, m), 4.56 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.17-7.34 (16H, m)

~~低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₂H₅₄N₄O₄+H)⁺として) : 679~~

実施例 52

(2R)-N-{((3R)-1-ヘキシル-3-ピペリジル)メチル}-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

n-ヘキサナールを用い、実施例 47 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.78-0.93 (6H, m), 1.15-2.10 (18H, m), 2.20-2.35 (3H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 2.80-2.91 (1H, m), 3.02-3.12 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.40 (1H, d, J=14.5 Hz), 3.59 (1H, dd, J=3.8, 11.1 Hz), 3.85 (1H, dt, J=2.6, 10.4 Hz), 3.94 (1H, d, J=14.5 Hz), 4.29-4.38 (2H, m), 4.53-4.60 (1H, m), 7.17-7.38 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₃H₅₆N₄O₄+H)⁺として) : 693

実施例 53

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘブチルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

シクロヘブタンカルバルデヒドを用い、実施例 47 と同様の方法にて表題化合

物を製造し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-0.90 (1H, m), 1.02-2.07 (27H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 2.49-2.68 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.40 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=3.9, 11.2\text{ Hz}$), 3.80-3.87 (1H, m), 3.90 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.29-4.40 (2H, m), 4.57 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.14-7.37 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 719

【0063】

実施例54

(2R)-N-{((3R)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル}-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(工程1)

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニル-N-((3S)-3-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロピオン酸を用い、実施例45工程4、実施例46と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造した。

(工程2)

(2R)-N-{((3R)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル}-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-{3, 3, 3-トリス(4-クロロフェニル)プロパノイル}ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

ルボキサミドの合成

(2R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
ス(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニル-
N-((3S)-3-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド及び
アセトアルデヒドを用い、実施例 17 工程 3 と同様の方法にて表題化合物を製造
し、白色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-1.78 (12H, m),
1.90-2.08 (5H, m), 2.26-2.40 (3H, m), 2.52
-2.63 (1H, m), 2.73-2.96 (3H, m), 3.00-3.1
1 (1H, m), 3.34 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.35-3.4
2 (1H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J=$
15.1 Hz), 3.83-3.90 (1H, m), 4.35-4.48 (2H
, m), 4.56 (1H, dd, $J=1.4, 7.4\text{ Hz}$), 7.12-7.3
0 (12H, m)

低分解能 FAB-MS (m/z , $(\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{H})^+$ として) : 7
39

【0064】

実施例 55

(2R)-N-((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)
メチル)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフ
ェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カル
ボキサミド

(工程 1)

(2R)-N-((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)
メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-1-ベンジルオキシカルボニル-N-((3R)-1-(tert
ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル)メチル)ピロリジン-2-カルボ
キサミドを用い、実施例 17 工程 2-4 と同様の方法にて表題化合物を製造した

(工程2)

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-O-ベンジル-トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリンを用い、実施例17工程1-2、実施例1工程3、実施例17工程4と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.02 (24H, m), 2.05 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.25-2.35 (1H, m), 2.52-2.80 (4H, m), 3.04-3.13 (1H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=3.8, 11.0\text{ Hz}$), 3.81-3.89 (1H, m), 3.91 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.30-4.38 (2H, m), 4.57 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.17-7.33 (16H, m)

低分解能FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4+\text{H})^+$ として) : 705

【0065】

実施例56

(2R)-N-{(1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを用い、実施例55と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.73-2.20 (26H, m),

2. 23-2. 34 (1H, m), 2. 53-2. 90 (4H, m), 2. 97-3. 13 (1H, m), 3. 29-3. 43 (2H, m), 3. 53-3. 70 (1H, m), 3. 80-3. 95 (2H, m), 4. 27-4. 40 (2H, m), 4. 52-4. 60 (1H, m), 7. 15-7. 40 (16H, m)
 低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₄H₅₆N₄O₄+H)⁺として): 705

【0066】

実施例 57

(2R)-1-{(2S, 4S)-4-アミノ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル}メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

(工程 1)

(2R)-N-{(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル}メチル}-1-{(2S, 4R)-4-(メチルスルホニルオキシ)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-N-{(3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル}メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド 30mg のクロロホルム 0.6ml 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン 0.018ml 及び塩化メタンスルホニル 0.004ml を加え、室温にて 50 分間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=100/10/1) にて精製し、表題化合物 33mg を得た。

(工程 2)

(2R)-1-{(2S, 4S)-4-アジド-1-(3, 3, 3-トリフェ

ニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N- { ((3R) - 1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R) - N- { ((3R) - 1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} - 1- { (2S, 4R) - 4- (メチルスルホニルオキシ) - 1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド 33 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml 溶液に、アジ化ナトリウム 8.3 mg を室温にて加え、85℃にて10時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=100/10/1) にて精製し、表題化合物 25 mg を得た。

(工程 3)

(2R) - 1- { (2S, 4S) - 4-アミノ-1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N- { ((3R) - 1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R) - 1- { (2S, 4S) - 4-アジド-1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N- { ((3R) - 1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} ピロリジン-2-カルボキサミド 24 mg の 20% 含水テトラヒドロフラン 0.5 ml 溶液に、トリフェニルホスフィン 13 mg を室温にて加え、3時間加熱還流した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=90/10/1) にて精製し、表題化合物 16 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.75-0.95 (4H, m), 1

. 10-1. 32 (4H, m), 1. 39 (1H, t, J=10. 8 Hz), 1. 40-2. 01 (15H, m), 2. 06 (2H, d, J=6. 9 Hz), 2. 07-2. 18 (1H, m), 2. 26-2. 33 (1H, m), 2. 54 (1H, quint, J=6. 5 Hz), 2. 60-2. 70 (1H, m), 2. 70-2. 80 (1H, m), 2. 89-2. 99 (1H, m), 3. 05-3. 17 (3H, m), 3. 29-3. 37 (1H, m), 3. 39 (1H, d, J=14. 3 Hz), 3. 76-3. 82 (1H, m), 3. 89 (1H, d, J=14. 3 Hz), 4. 13 (1H, t, J=6. 6 Hz), 4. 59 (1H, dd, J=1. 5, 8. 0 Hz), 7. 13-7. 32 (16H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₄₄H₅₇N₅O₃+H)⁺として): 704

[0067]

実施例58

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4S)-4-ジメチルアミノ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-1-{(2S, 4S)-4-アミノ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド及び37%ホルムアルデヒド水溶液を用い、実施例17工程3と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 0. 78-0. 92 (4H, m), 1. 10-1. 27 (4H, m), 1. 34-2. 00 (16H, m), 2. 04 (2H, d, J=7. 2 Hz), 2. 08 (6H, s), 2. 27-2. 35 (1H, m), 2. 60-2. 84 (4H, m), 3. 05-3. 17 (2H, m), 3. 27-3. 32 (1H, m), 3. 33 (1H, d, J=14. 0 Hz), 3. 78-3. 86 (1H, m), 3. 90 (1H, d, J=14. 0 Hz), 4. 05-4. 13 (1H, m), 4. 59 (1H, d, J=6. 6 Hz)

, 7.16-7.34 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₆H₆₁N₅O₃+H)⁺として) : 732

実施例 59

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフエニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド及びN-ベンジルオキシカルボニル-シス-4-ヒドロキシ-L-プロリンを用い、実施例45工程3-4と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.78-0.93 (5H, m), 1.10-1.33 (5H, m), 1.43 (1H, t, J=10.6 Hz), 1.40-2.01 (12H, m), 2.06 (2H, d, J=7.2 Hz), 2.27-2.35 (1H, m), 2.53-2.70 (3H, m), 2.71-2.81 (1H, m), 3.07-3.18 (1H, m), 3.40 (1H, d, J=14.1 Hz), 3.40-3.49 (2H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 3.94 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.07-4.16 (1H, m), 4.19 (1H, d, J=7.5 Hz), 4.59 (1H, d, J=6.2 Hz), 5.62 (1H, d, J=11.9 Hz), 7.10 (1H, t, J=5.9 Hz), 7.14-7.38 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₄H₅₆N₄O₄+H)⁺として) : 705

実施例 60

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-アミノ-1-(3, 3, 3-トリフエニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例 57 と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.73-2.10 (27H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.47-2.69 (3H, m), 2.69-2.80 (1H, m), 3.10 (1H, quint, $J=6.7\text{ Hz}$), 3.29-3.37 (1H, m), 3.42 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 3.59-3.70 (2H, m), 3.79-3.85 (1H, m), 3.90 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.30 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.58 (1H, dd, $J=1.6, 7.8\text{ Hz}$), 7.13-7.37 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , ($\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_3 + \text{H}$) $^+$ として) : 704

実施例 61

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ジメチルアミノ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-アミノ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例 58 と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-0.92 (4H, m), 1.10-1.30 (4H, m), 1.30-1.75 (13H, m), 1.75-1.97 (2H, m), 2.04 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.12 (6H, s), 2.24-2.36 (1H, m), 2.37-2.50 (1H, m)

), 2.57-2.69 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 3.28-3.38 (1H, m), 3.44 (1H, d, J=14.7 Hz), 3.50-3.60 (1H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 3.88 (1H, d, J=14.7 Hz), 4.24 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.58 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.05 (1H, t, J=5.3 Hz), 7.15-7.32 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₆H₆₁N₅O₃+H)⁺として) : 732

実施例 62

N-(7-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}アミノ-7-オキソヘプチル)-3,3,3-トリフェニルプロパンアミド

7-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}ヘプタン酸を用い、実施例 24、実施例 28 と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.78-1.82 (26H, m), 2.10 (2H, d, J=7.5 Hz), 2.17 (2H, d, J=6.9 Hz), 2.68-2.80 (2H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 3.08-3.29 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.74-4.83 (1H, m), 5.85-6.00 (1H, m), 7.10-7.40 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₁H₅₅N₃O₂+H)⁺として) : 622

実施例 63

(2R)-N-(1-シクロヘキシルメチル-4-ピペリジル)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

1-シクロヘキシルメチル-4-ピペリジンアミン (JP52122378 記載) 及び (2R)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボン酸を用い、

実施例1工程5と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.70-0.92 (3H, m), 1.00-1.20 (3H, m), 1.22-1.39 (3H, m), 1.40-1.93 (14H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.07-2.92 (2H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.36 (1H, d, $J=13.7\text{ Hz}$), 3.62-3.78 (1H, m), 3.85-3.89 (1H, m), 3.90 (1H, d, $J=13.7\text{ Hz}$), 4.09 (1H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 4.53 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.13-7.38 (15H, m)

低分解能FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H})^+$ として) : 675

実施例64

(2R)-N-(4-ピペリジルメチル)-1-((2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

J. D. Prughらの方法 [Synth. Commun., 22巻、2357-2360頁 (1992年)] に従って合成した4-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを用い、実施例63、実施例17工程2と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.90-2.05 (13H, m), 2.27-2.38 (1H, m), 2.48-2.60 (2H, m), 2.62-2.84 (2H, m), 2.98-3.10 (3H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.43 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 3.75-3.83 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 4.09-4.14 (1H, m), 4.57-4.62 (1H, m), 7.15-7.32 (16

H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{37}H_{44}N_4O_3+H)^+$ として) : 593

実施例 65

(2R)-N-{(1-シクロヘキシルメチル-4-ピペリジル)メチル}-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-(4-ピペリジルメチル)-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例 17 工程 3 と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

1H -NMR (CD_3OD , δ ppm) : 0.85-1.83 (20H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 2.81-3.01 (4H, m), 3.37-3.53 (2H, m), 3.53 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 3.78-3.86 (1H, m), 3.90 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.22 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 4.37-4.43 (1H, m), 7.13-7.31 (15H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{44}H_{56}N_4O_3+H)^+$ として) : 689

実施例 66

(2R)-N-{2-(4-ピペリジル)エチル}-1-{(2S)-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

B. C. Askewらの方法 [J. Med. Chem., 40巻、1779-1788頁 (1997年)] に従って合成した4-アミノエチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを用い、実施例 64 と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.98-1.12 (2H, m), 1

. 22-1. 70 (7H, m), 1. 72-2. 00 (6H, m), 2. 25-2. 34 (1H, m), 5. 08 (2H, dt, J=1. 8, 12. 0Hz), 2. 69-2. 88 (2H, m), 2. 97-3. 08 (2H, m), 3. 12-3. 42 (3H, m), 3. 44 (1H, d, J=14. 8Hz), 3. 76-4. 01 (1H, m), 3. 86 (1H, d, J=14. 8Hz), 4. 14 (1H, t, J=6. 9Hz), 4. 58 (1H, d, J=7. 7Hz), 7. 12-7. 30 (16H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₃₈H₄₆N₄O₃+H)⁺として): 607

実施例67

(2R)-N-{2-(1-シクロヘキシルメチル-4-ピペリジル)エチル}-1-{(2S)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-{2-(4-ピペリジル)エチル}-1-{(2S)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例17工程3と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm): 0. 83-1. 82 (22H, m), 1. 85-2. 00 (4H, m), 2. 01-2. 10 (2H, m), 2. 15-2. 21 (2H, m), 2. 64-2. 77 (1H, m), 2. 86-3. 00 (3H, m), 3. 10-3. 22 (1H, m), 3. 38-3. 50 (2H, m), 3. 54 (1H, d, J=15. 3Hz), 3. 76-3. 84 (1H, m), 3. 91 (1H, d, J=15. 3Hz), 1. 22 (1H, t, J=7. 3Hz), 4. 38-4. 42 (1H, m), 7. 13-7. 32 (15H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₄₅H₅₈N₄O₃+H)⁺として): 703

【0068】

実施例68

N- {3- (2- { ((3R) -1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)
メチル} アミノ-2-オキソエチル) アミノ-3-オキソプロピル} -3, 3
, 3-トリフェニルプロパンアミド

(工程1)

2-アミノ-N- { ((3R) -1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)
) メチル} アセトアミドの合成

(3R) -3-アミノメチル-1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン及び
 (tert-ブトキシカルボニル) -グリシンを用い、実施例17工程1-2と
 同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造した。

(工程2)

N- {3- (2- { ((3R) -1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)
) メチル} アミノ-2-オキソエチル) アミノ-3-オキソプロピル} -3, 3
 , 3-トリフェニルプロパンアミドの合成

2-アミノ-N- { ((3R) -1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)
) メチル} アセトアミド及びN- (tert-ブトキシカルボニル) -β-アラ
 ニンを用い、実施例17工程1-2、実施例45工程4と同様の方法を順次行う
 ことにより、表題化合物を製造し、白色泡状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.78-2.08 (22H, m),
 2.54-2.64 (2H, m), 3.14-3.27 (4H, m), 3.56
 (2H, s), 3.75 (2H, d, J=5.3 Hz), 5.88-5.95 (
 2H, m), 6.39-6.42 (1H, m), 7.16-7.31 (15H,
 m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₃₉H₅₀N₄O₃+H)⁺として) : 623

【0069】

実施例69

(2R, 4S) -N- { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチ
ル} -4-ヒドロキシ-1- { (2S, 4R) -1- (3, 3, 3-トリフェニ
ルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニルピロリジン-2-カルボキ

サミド

(工程 1)

(2R, 4S) - N - { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル } - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド・一塩酸塩の合成

3-アミノメチル-1-(シクロヘキシルメチル) ピペリジン及び N-(tert-ブトキシカルボニル)-トランス-4-ヒドロキシ-D-プロリンを用い、実施例 1 工程 5-6 と同様の方法を行うことにより、表題化合物を製造した。

(工程 2)

(2R, 4S) - N - { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル } - 4-ヒドロキシ-1- { (2S, 4R) - 1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル } カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R, 4S) - N - { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル } ピロリジン-2-カルボキサミド・一塩酸塩及び N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンを用い、実施例 1 工程 1-3 と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ -ppm) : 0.75-0.96 (3H, m), 1.08-1.32 (4H, m), 1.38-2.20 (19H, m), 2.30-2.43 (1H, m), 2.56-2.85 (4H, m), 2.93-3.15 (1H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 3.38-3.43 (2H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.38-4.49 (1H, m), 4.65 (1H, dd, $J=4.4, 8.2$ Hz), 7.13-7.33 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 705

【0070】

実施例 70

(2R, 4S) - N - { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル } - 1- { (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1- (3, 3, 3-トリフェニ

ルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

(2R, 4S) - N - { (1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド・一塩酸塩を用い、実施例55工程2と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

~~¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.70-0.94 (3H, m), 1.08-1.32 (4H, m), 1.39-2.13 (17H, m), 2.14-2.23 (2H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 2.57-2.70 (1H, m), 2.72-2.88 (2H, m), 2.88-3.08 (1H, m), 3.31-3.48 (2H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 3.68-3.90 (2H, m), 4.27-4.39 (3H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 7.13-7.30 (16H, m)~~

低分解能FAB-MS (m/e, (C₄₄H₅₆N₄O₅+H)⁺として) : 721

【0071】

実施例71

(2R) - 1 - { (2S, 4S) - 4-アセトキシ-1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニル-N - { ((3R) - 1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} ピロリジン-2-カルボキサミド

(2R) - N - { ((3R) - 1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル) メチル} - 1 - { (2S, 4R) - 4- (メチルスルホニルオキシ) - 1- (3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル) ピロリジン-2-イル} カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド40mg及び酢酸テトラブチルアンモニウム30mgのN, N-ジメチルホルムアミド1ml溶液を、85℃にて15時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=100/8/1) にて精

製し、表題化合物 14 mg を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78-2.10 (26H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.32-2.50 (2H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 2.73-3.08 (4H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.40 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 3.56-3.70 (1H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 4.00 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.25-4.33 (2H, m), 4.52-4.56 (1H, m), 7.13-7.45 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{46}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H})^+$ として) : 747

【0072】

実施例 72

(2R)-1-((2S, 4R)-4-アセトキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニル-N-((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル)-1-((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例 57 工程 1、実施例 71 と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.70-0.98 (4H, m), 1.10-1.38 (4H, m), 1.32 (1H, t, $J=10.7\text{ Hz}$), 1.39-2.20 (15H, m), 2.05 (3H, s), 2.27-2.38 (2H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 2.98-3.18 (3H, m), 3.31-3.40 (1H, m), 3.44 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=4.6, 11.5\text{ Hz}$), 3.79-3.84 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 4.35 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 4.59 (1H, d

, $J=6.6\text{ Hz}$), 5.20-5.27 (1H, m), 7.14-7.32 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{46}H_{58}N_4O_5+H)^+$ として) : 747

実施例 73

N-[(1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル]-1-[1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル]カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

ピロリジン-2-カルボン酸メチル・一塩酸塩及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-DL-プロリンを用い、実施例41、実施例44と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.60-1.12 (3H, m), 1.15-2.20 (24H, m), 2.24-2.38 (1H, m), 2.46-2.90 (3H, m), 2.98-3.19 (1H, m), 3.20-4.65 (8H, m), 7.10-8.20 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(C_{44}H_{56}N_4O_3+H)^+$ として) : 689

実施例 74

(2R)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル]カルボニル-N-[(3R)-1-プロピル-3-ピペリジル)メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

プロピオンアルデヒドを用い、実施例47と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.06 (18H, m), 2.20-2.32 (3H, m), 2.67 (1H, d, $J=11.4\text{ Hz}$), 2.72-2.82 (2H, m), 2.83-2.93 (1H, m), 2.96-3.08 (1H, m), 3.30-3.36 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 3.61 (1H, dd, $J=3.6, 11.2\text{ Hz}$), 3.81-3.90 (1H, m), 3.96 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$)

, 4.28-4.37 (2H, m), 4.56 (1H, d, J=8.0 Hz),
7.17-7.38 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₀H₅₀N₄O₄+H)⁺として) : 651

実施例 75

(2R)-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリ
フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{(3R)
-1-オクチル-3-ピペリジル}メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

n-オクタナールを用い、実施例 47 と同様の方法にて表題化合物を製造し、
白色泡状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.83-0.95 (6H, m), 1.
.20-1.83 (18H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.21
-2.32 (3H, m), 2.64-2.80 (3H, m), 2.83-2.9
1 (1H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.31-3.36 (1H
, m), 3.39 (1H, d, J=14.4 Hz), 3.60 (1H, dd, J
=3.9, 10.9 Hz), 3.81-3.90 (1H, m), 3.95 (1H
, d, J=14.4 Hz), 4.28-4.37 (2H, m), 4.56 (1H
, dd, J=1.6, 7.9 Hz), 7.16-7.34 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₅H₆₀N₄O₄+H)⁺として) : 721

実施例 76

(2R)-N-{(3R)-1-シクロプロピルメチル-3-ピペリジル}
メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフ
ェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カル
ボキサミド

シクロプロパンカルバルデヒドを用い、実施例 47 と同様の方法にて表題化合
物を製造し、白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.04-0.10 (2H, m), 0
.45-0.53 (2H, m), 0.88 (4H, t, J=6.8 Hz), 1.

2.2-1.38 (3H, m), 1.42-1.50 (1H, m), 1.55-2.05 (6H, m), 2.16-2.32 (3H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 2.88-2.98 (1H, m), 2.98-3.09 (2H, m), 3.30-3.37 (1H, m), 3.39 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.61 (1H, dd, J=3.8, 11.1 Hz), 3.82-3.91 (1H, m), 3.97 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.28-4.37 (2H, m), 4.53-4.59 (1H, m), 7.17-7.38 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₁H₅₀N₄O₄+H)⁺として) : 663

【0073】

実施例 77

(2R)-N-{((3R)-1-アリル-3-ピペリジル)メチル}-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-((3S)-3-ピペリジルメチル)-1-((2S)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル)カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド 37 mg のアセトニトリル 0.9 ml 溶液に、臭化アリル 0.0055 ml 及び炭酸カリウム 25 mg を室温にて加え、80℃にて1.5時間加熱攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、1N水酸化ナトリウム水溶液にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=100/10/1) にて精製し、表題化合物 23 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.80-2.10 (15H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.62-2.72 (1H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 2.93-2.9 (1H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.30-3.36 (1H,

m), 3.39 (1H, d, J=14.1Hz), 3.58-3.66 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.95 (1H, d, J=14.1Hz), 4.28-4.37 (2H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 5.07-5.19 (2H, m), 5.82-5.96 (1H, m), 7.17-7.38 (16H, m)

~~低分解能FAB-MS (m/e, (C₄₀H₄₈N₄O₄+H)⁺として) : 649~~

【0074】

実施例78

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-メチル-3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

2-メチル-3, 3, 3-トリフェニルプロピオン酸を用い、実施例45工程4、実施例46、実施例17工程3と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造し、白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.70-2.40 (31H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 2.97-3.10 (1H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 3.76-3.82 (1H, m), 3.87-4.00 (2H, m), 4.18-4.57 (2H, m), 4.60-4.75 (2H, m), 6.70-6.80 (1H, m), 7.10-7.30 (15H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C₄₅H₅₈N₄O₄+H)⁺として) : 719

【0075】

実施例79

(2R)-1-{(2S, 4S)-4-アセチルアミノ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-1-{(2S, 4S)-4-アミノ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミド 22 mg のクロロホルム 1 ml 溶液に、無水酢酸 0.0089 ml 及びピリジン 0.0127 ml を室温にて加え、同温度にて1時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=8/1) にて精製し、表題化合物 18 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.78-0.93 (4H, m), 1.12-1.86 (17H, m), 1.93 (3H, s), 1.94-2.10 (4H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 2.50-2.70 (3H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 3.10-3.27 (2H, m), 3.34-3.45 (1H, m), 3.39 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.84-3.93 (1H, m), 3.88 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.17 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.42-4.51 (1H, m), 4.53-4.60 (1H, m), 7.10-7.33 (16H, m), 8.00-8.07 (1H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₄₆H₅₉N₅O₄+H)⁺として) : 746

【0076】

実施例 80

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S, 4S)-4-(メチルスルホニルアミノ)-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-1-{(2S, 4S)-4-アミノ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-{((3R)-1-

ーシクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例57工程1と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78-0.97 (3H, m), 1.05-2.10 (23H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.53-2.85 (3H, m), 2.89 (3H, s), 3.07-3.20 (1H, m), 3.32-3.55 (3H, m), 3.83-4.00 (3H, m), 4.15 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 4.55-4.61 (1H, m), 7.03-7.13 (1H, m), 7.15-7.40 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{45}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ として) : 783

【0077】

実施例 81

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S)-4-オキソ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド

塩化オキサリル 0.0037 ml のジクロロメタン 0.3 ml 溶液に、ジメチルスルホキシド 0.0065 ml を -78°C にて加え、同温度にて 20 分間攪拌した後、(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)メチル}-1-{(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミド 25 mg のジクロロメタン 0.9 ml 溶液を同温度にて加えて 30 分間攪拌し、次いで、トリエチルアミン 0.0024 ml を同温度にて加え、室温にて 20 分間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物 18 mg を淡桃色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.78-2.20 (22H, m), 2.21-2.36 (1H, m), 2.47-2.52 (2H, m), 2.55-2.90 (3H, m), 2.98-3.20 (3H, m), 3.27-3.55 (2H, m), 3.80-4.03 (3H, m), 4.50-4.63 (2H, m), 6.88-7.05 (1H, m), 7.10-7.40 (15H, m)

~~低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H})^+$ として) : 703~~

【0078】

実施例 82

(2R)-1-{(2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシー-1-(3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-(3S)-3-ピペリジルメチル}ピロリジン-2-カルボキサミド

(工程 1)

(2S)-3, 4-デヒドロ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-カルボン酸の合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 4-デヒドロ-L-プロリンを用い、実施例 24 工程 1、実施例 1 工程 2-4 と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造した。

(工程 2)

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)-1-{(2S)-3, 4-デヒドロ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2S)-3, 4-デヒドロ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-カルボン酸及び (2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル}メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例 45 工程 4 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

(工程 3)

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-

ピペリジル}メチル)-1-{(2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシー
1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボ
ニルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-
ピペリジル}メチル)-1-{(2S)-3, 4-デヒドロ-1-(3, 3, 3-
トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-
2-カルボキサミド 29 mg の 33% 含水アセトニトリル 1.5 ml 溶液に、氷
冷下、N-メチルモルホリン-N-オキシド 6 mg を加え、次いで、2% 四酸化
オスミウム水溶液 0.0027 ml を加えて、室温にて 66 時間攪拌した。反応
液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナト
リウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラ
フィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製)、ク
ロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物 21 mg を得た。

(工程 4)

(2R)-1-{[(2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシー-1-(3,
3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-
(3S)-3-ピペリジルメチル}ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

(2R)-N-({(3R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-
ピペリジル}メチル)-1-{(2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシー
1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボ
ニルピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例 17 工程 2 と同様の方法に
て表題化合物を製造し、白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.80-2.10 (12H, m),
2.10-2.25 (2H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 2.65
-2.94 (4H, m), 3.45 (1H, d, J=14.8 Hz), 3.50
-3.68 (2H, m), 3.77 (1H, d, J=14.8 Hz), 3.78
-3.84 (1H, m), 4.10-4.20 (3H, m), 4.51-4.5
6 (1H, m), 7.17-7.32 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C₃₇H₄₄N₄O₅+H)⁺として): 625

【0079】

実施例 83

(2R)-N-{((3R)-1-エチル-3-ピペリジル)メチル}-1-
{(2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェ
ニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジン-2-カルボ
キサミド

(2R)-1-{(2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-
(3S)-3-ピペリジルメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド及びヨウ
化エチルを用い、実施例 77 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体と
して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.77-2.10 (15H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.46-2.60 (1H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 2.94-3.04 (1H, m), 3.42 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.50-3.64 (2H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.09-4.17 (2H, m), 4.18-4.22 (1H, m), 9.06 (1H, dd, $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$), 7.13-7.30 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H})^+$ として) : 653

実施例 84

(2R)-N-{((3R)-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル)
メチル}-1-{(2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-1-(3, 3
, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニルピロリジ
ン-2-カルボキサミド

(2R)-1-{(2S, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-1-(3, 3, 3-トリフェニルプロパノイル)ピロリジン-2-イル}カルボニル-N-

((3S) - 3-ピペリジルメチル) ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例 17 工程 3 と同様の方法にて表題化合物を製造し、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.75-0.98 (3H, m), 1.12-1.42 (5H, m), 1.43-2.04 (15H, m), 2.05 (2H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 2.18-2.27 (1H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 2.57-2.63 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.93-3.12 (2H, m), 3.44 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.51-3.63 (2H, m), 3.76-3.80 (1H, m), 3.81 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.12-4.19 (2H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 4.49-4.54 (1H, m), 7.13-7.32 (16H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H})^+$ として) : 721

【0080】

参考例 1

(3R) - 3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン

(工程 1)

(3S) - 3-ピペリジンカルボン酸エチルの合成

P. マグナス (Magnus) らの方法 [J. Org. Chem., 56 巻、1166-1170 頁 (1991 年)] に従って合成した (3S) - 3-ピペリジンカルボン酸エチル・D(-) - 酒石酸塩 13.0 g に、3N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 7.50 g を得た。

(工程 2)

(3S) - 3-ピペリジルメタノールの合成

(3S) - 3-ピペリジンカルボン酸エチル 7.50 g のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 3.4 g を加え、1 時間加熱還流した。氷冷下、反応液に硫酸ナトリウム・10 水和物を加え、室温に

て 12 時間攪拌した後、セライト濾過した。濾液を減圧留去することにより表題化合物 5.89 g を得た。

(工程 3)

{(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル} メタノールの合成

(3S)-3-ピペリジルメタノール 5.89 g のクロロホルム 150 ml 溶液に、氷冷下、ジ-tert-ブチルジカーボネイト 9.3 g のクロロホルム 50 ml 溶液を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、ジエチルエーテルにて希釈し、0.5 N 塩酸、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 8.01 g を得た。

(工程 4)

メタンスルホン酸 {(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル} メチルの合成

{(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル} メタノール 7.96 g のクロロホルム 150 ml 溶液に、氷冷下、塩化メタンスルホン 3.4 ml 及びトリエチルアミン 6.7 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水を加えて 1.5 時間攪拌した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 10.50 g を得た。

(工程 5)

(3S)-3-アジドメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンの合成

メタンスルホン酸 {(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジル} メチル 10.50 g の N,N-ジメチルホルムアミド 100 ml 溶液に、アジ化ナトリウム 4.9 g を室温にて加え、80℃にて 4 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル=15/1

）にて精製し、表題化合物 7. 24 g を得た。

（工程 6）

（3 R）-3-アミノメチル-1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジンの合成

（3 S）-3-アジドメチル-1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン 600 mg の 20% 含水テトラヒドロフラン 12.5 ml 溶液に、トリフェニルホスフィン 622 mg を室温にて加え、45 分間加熱還流した。反応液に 0.5 N 塩酸を加えて酸性とし、クロロホルム、酢酸エチルにて順次洗浄後、水層に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 497 mg を得た。

参考例 2

（3 R）-3-アミノメチル-1-（シクロヘキシルメチル）ピペリジン

（工程 1）

（（3 S）-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル）メタノールの合成

（3 S）-3-ピペリジルメタノール 900 mg のテトラヒドロフラン 60 ml 溶液に、シクロヘキサンカルバルデヒド 1.05 g、酢酸 0.54 ml 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2.5 g を室温にて順次加え、同温度にて 21 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えて酸性とし、クロロホルムにて洗浄後、水層に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 990 mg を得た。

（工程 2）

（3 R）-3-アミノメチル-1-（シクロヘキシルメチル）ピペリジンの合成

（（3 S）-1-シクロヘキシルメチル-3-ピペリジル）メタノールを用い、参考例 1 工程 4-6 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

参考例 3

(3S)-3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン

P. マグナス (Magnus) らの方法 [J. Org. Chem.、56 巻、1166-1170 頁 (1991 年)] に従って合成した (3R)-3-ピペリジンカルボン酸エチル・L-(+)-酒石酸塩を用い、参考例 1 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

参考例 4

3-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン

3-ピペリジンカルボン酸エチルを用い、参考例 1 工程 2-6 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

参考例 5

3-アミノメチル-1-(シクロヘキシルメチル) ピペリジン

3-ピペリジンカルボン酸エチルを用い、参考例 1 工程 2、参考例 2 と同様の方法を順次行うことにより、表題化合物を製造した。

【0081】

【発明の効果】

本発明の化合物は選択的ムスカリン M_3 受容体拮抗作用を示すため、副作用が少なく安全で有効な、呼吸器系疾患、泌尿器系疾患又は消化器系疾患の処置剤として有用である。

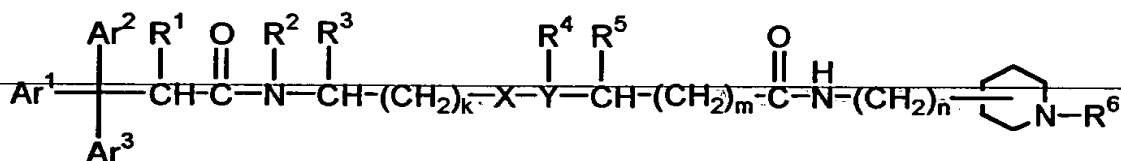
特許出願人 萬有製薬株式会社

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 本発明は、一般式 [I]

【化 1】



[I]

〔式中、 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar^3 は置換基を有していてもよいフェニル基を； k は0又は1を； m 及び n は0、1又は2を； R^1 は水素原子、又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は水素原子、若しくは置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、又は R^2 及び R^3 、若しくは R^4 及び R^5 が一緒になって、置換基を有していてもよい、トリメチレン基、プロペニレン基、テトラメチレン基若しくはブテニレン基を； R^6 は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルケニル低級アルキル基又はアラルキル基を； X はカルボニル基又はメチレン基を； Y は窒素原子又はメチン基を意味する〕で表される化合物等に関する。

【効果】

本発明の化合物は選択的ムスカリン M_3 受容体拮抗作用を示すため、副作用が少なく安全で有効な、呼吸器系疾患、泌尿器系疾患又は消化器系疾患の処置剤として有用である。

特平11-209292

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第209292号
受付番号	59900709283
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成11年 7月27日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成11年 7月23日

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000005072]

1. 変更年月日	1990年 8月 7日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号
氏 名	萬有製薬株式会社